WSZECHŚWIAT

PISMO PRZYRODNICZE

Tom 121 Nr 1–3 Styczeń – Luty – Marzec 2020



Układ glimfatyczny

Receptory związane z białkami G – nagrody Nobla

Czy chcemy żyć 100 lat?

Dieta i suplementy wspomagające pracę mózgu

Komórki macierzyste w leczeniu urazów rdzenia kręgowego

Neuromodulacja w badaniu i leczeniu pracy mózgu

Zapominanie

Życie na bagnach

ISSN 0043-9592



Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika*

wydawca czasopisma *Wszechświat*

organizator konferencji **Tydzień Mózgu** w Krakowie,
Konkursu Wiedzy Neurobiologicznej dla uczniów szkół średnich „Brain Bee"
oraz Olimpiady Biologicznej

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.

Osoby, które ujawnią się jako darczyńcy mogą otrzymać roczną prenumeratę cyfrową czasopisma w postaci plików PDF. W tym celu należy na skrzynkę e-mail biuro@ptpk.org przesłać informacje o dokonanej darowiźnie i podać swój adres e-mail pod który będą wysyłane pliki.

* 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 bedą wpłaty równe lub wyższe jej rocznej wysokości, tj. 48 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.: 48 661 482 408 (siedziba),
Prezes: prof. dr hab. Elżbieta Pyza (prezes@ptpk.org)
Sekretarz: dr Jolanta Górska-Andrzejak (j.gorska-andrzejak@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 (2673–2675)

TYDZIEŃ MÓZGU

Elżbieta Pyza, Tydzień Mózgu 2020 4
Marta Obara-Michlewska, Ty śpisz, a on pracuje – rola układu glimfatycznego w usprawnianiu pracy mózgu 5
Jolanta Barańska, Receptory związane z białkami G: Nagroda Nobla 1971, 1994, 2012 13
Grzegorz Kreiner, Sto lat – czy naprawdę wszyscy chcemy żyć tak długo? Choroby neurodegeneracyjne jako nieodłączny element starzenia mózgu i próby poszukiwania efektywnych terapii 23
Joanna Chłopicka, Czy dieta i suplementy mogą wspomóc pracę mózgu? 30
Małgorzata Zawadzka, Anna Kwaśniewska, Krzysztof Miazga, Urszula Sławińska, Komórki macierzyste w naprawie urazów rdzenia kręgowego – aktualny stan wiedzy 39
Małgorzata Kossut, Neuromodulacja – magnetyczna i elektryczna ingerencja w pracę mózgu 47

ARTYKUŁY

Katarzyna Stachowicz, Zapominanie 52

DROBIAZGI

Ciekawa obserwacja godów kumaka górskiego *Bombina variegata* (Linnaeus, 1758) w okolicach Dębicy na Podkarpaciu (Andrzej Trzeciak) 58
Życie na bagnach – Światowy dzień mokradeł 2020 (Maria Olszowska) 60
Wczesnowiosenne rusałki (Maria Olszowska) 67

WSZECHŚWIAT SPRZED WIEKU

Wybuch Wezuwiusza w r. 1631 i spółczesny polski opis jego, (oprac. Maria Śmiałowska) 70

WSPOMNIENIA Z PODRÓŻY

Jarosław Roman, Obserwacje roślin w rezerwacie cisów w Mogilnie koło Nowego Sącza 75

RECENZJE

Philippe Collignon, Bernard Bureau, Mehrjähriges Gemüse. Einmal pflanzen – dauernd ernten (Wieloletnie warzywa. Raz zasadzone – trwale zbierane plony), (Eugeniusz Kośmicki) 82

WIADOMOŚCI

Neuronauka dla dzieci: sekrety zmysłów, (Irena Nalepa) 84

Okładka: Plakat promujący „Tydzień Mózgu 2020" autorstwa Wojciecha Kołka.

Wojciech Kołek jest absolwentem Wydziału Grafiki Akademii Sztuk Pięknych w Krakowie, którą ukończył dyplomem w Pracowni Plakatu prof. Piotra Kunce 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.

DO CZYTELNIKÓW

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 z bieżącego roku oraz zeszytów z dwóch ubiegłych lat wynosi 12 zł.
Ceny numerów archiwalnych z wcześniejszych lat od 1 zł do 5 zł.
Redakcja nie dysponuje zeszytem nr 7–9, tom 104, zawierającym płytkę CD z głosami ptaków.

Proponujemy również dokonanie prenumeraty Pisma Przyrodniczego ***Wszechświat***, poprzez wpłatę 48 zł rocznie. W sprawach prenumeraty i zakupu wybranych numerów prosimy o kontakt z P. Aleksandrem Koralem, e–mail: biuro@ptpk.org, tel. 661 482 408.

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika
Redakcja Pisma Przyrodniczego ***Wszechświat***
31–118 Kraków, ul. Podwale 1
Bank Zachodni WBK, XXII Oddział Kraków
nr konta 81 1500 1142 1220 6033 9745 0000

Sponsorami ***Wszechświata*** są:

- Akademia Górniczo–Hutnicza
- Polska Akademia Umiejętności
- Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego

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

Komitet redakcyjny
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, frontart@frontart.eu

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

Nakład 900 egz.

WSZECHŚWIAT

PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA PRZYRODNIKÓW IM. KOPERNIKA
WYDAWANE PRZY WSPÓŁUDZIALE: AKADEMII GÓRNICZO–HUTNICZEJ,
MINISTERSTWA NAUKI I SZKOLNICTWA WYŻSZEGO, POLSKIEJ AKADEMII UMIEJĘTNOŚCI

TOM 121
ROK 138

STYCZEŃ – LUTY – MARZEC 2020

ZESZYT 1–3
2673–2675

TYDZIEŃ MÓZGU 2020
„OSIĄGNIĘCIA NEURONAUKI W XX I XXI WIEKU”
9–14 marca 2020

Wykłady będą się odbywać w auli Auditorium Maximum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, ul. Krupnicza 33, **o godz 17.00**. Ponadto w dniu **11 marca (środa)**, w godzinach **9.00–14.00** odbędą się mini-wykłady i warsztaty w ramach **„Dnia Mózgu” dla uczniów szkół podstawowych, pt. „Neuronauka dla dzieci: sekrety zmysłów”** (Auditorium Maximum, Sala Wystawowa B, II p.):

Program

9.03.2020
Dr hab. Marta Obara–Michlewska (Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN, Warszawa) – „Ty śpisz, a on pracuje – rola układu glimfatycznego w usprawnianiu pracy mózgu”
10.03.2020
Prof. dr hab. Jolanta Barańska (Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN, Warszawa) – „Receptory związane z białkiem G: Historia odkryć, Nagrody Nobla 1971, 1994, 2012”
11.03.2020
Dr hab. Grzegorz Kreiner, Zakład Biochemii Mózgu, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, Kraków) – „Sto lat – czy naprawdę wszyscy chcemy żyć tak długo? Choroby neurodegeneracyjne jako nieodłączny element starzenia mózgu”
12.03.2020
Dr Joanna Chłopicka (Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków) – „Czy dieta i suplementy mogą wspomóc pracę mózgu?”
13.03.2020
Dr hab. Małgorzata Zawadzka (Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN, Warszawa) – „Komórki macierzyste w naprawie urazów rdzenia kręgowego – aktualny stan wiedzy”
14.03.2020
Prof. dr hab. Małgorzata Kossut (Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego, PAN, Warszawa) – „Neuromodulacja – magnetyczna i elektryczna interwencja w pracę mózgu?”
11.03.2020 (środa) godz. 9.00-14.00 – „Dzień Mózgu” dla uczniów szkół podstawowych organizowany przez Zakład Biochemii Mózgu Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie pt. „NEURONAUKA DLA DZIECI: SEKRETY ZMYSŁÓW”

ORGANIZATORZY: Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika, Uniwersytet Jagielloński (Zakład Biologii i Obrazowania Komórki, Cafe Nauka), Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie (Zakład Biochemii Mózgu), Komitet Neurobiologii PAN; SPONSORZY: Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Polskie Towarzystwo Badań Układu Nerwowego, European DANA Alliance for the Brain
Sponsorzy: Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Polskie Towarzystwo Badań Układu Nerwowego, European DANA Alliance for the Brain

Tydzień Mózgu 2020

Tegoroczna konferencja popularnonaukowa **Tydzień Mózgu** odbywa się pod hasłem „Osiągnięcia neuronauki w XX i XXI wieku". Jej celem jest przedstawienie kilku aktualnych problemów, którymi zajmują się neurobiolodzy.

Szczególny rozwój neurobiologii, neurologii oraz dziedzin pokrewnych, określanych jako nauronauka (ang. *neuroscience*), rozpoczął się w końcu XX wieku i jest obecnie kontynuowany. Stało się tak dzięki znacznemu zwiększeniu nakładów finansowych przeznaczonych na badania mózgu na świecie. W 1950 roku powstała w Stanach Zjednoczonych prywatna fundacja – Dana Foundation, założona przez przemysłowca i filantropa Charlesa A. Dana, sponsorująca m.in. badania układu nerwowego, a ostatnie 10 lat XX wieku ogłoszono Dekadą Mózgu. W 1993 r. powstało też stowarzyszenie the DANA Alliance for Brain Initiatives, do którego zaproszono wybitnych neurobiologów, którzy postawili sobie za cel informowanie społeczeństwa o postępie w badaniach mózgu. Wiedza na temat układu nerwowego oraz jego podstawowych elementów – komórek nerwowych jest trudna, dlatego zadaniem neurobiologów jest jej przybliżanie społeczeństwu. Idea, która narodziła się w Stanach Zjednoczonych szybko rozprzestrzeniła się na cały świat. Obecnie DANA Alliance skupia ponad 700 członków, wśród których 14 otrzymało Nagrodę Nobla. W Europie powstała organizacja European DANA Alliance for the Brain (EDAB), która do dnia dzisiejszego koordynuje Brain Awareness Weeks – imprezy upowszechniające wiedzę o mózgu, które organizowane są w marcu każdego roku w Europie i na innych kontynentach.

W Krakowie rozpoczęliśmy takie działania w 1999 roku i nazwaliśmy je „Tygodniami Mózgu". Obecnie takie imprezy organizowane są w wielu miejscach w Polsce i mają różny charakter, i różny sposób docierania do społeczeństwa z neuronauką.

Tydzień Mózgu w Krakowie wpisuje się w międzynarodową imprezę **Brain Awarness Week**. Tegoroczny program składa się z 6 wykładów (9–14 marca, godz. 17.00, Auditorium Maximum UJ) oraz **Dnia Mózgu** dla uczniów szkół podstawowych pt. *Neuronauka dla dzieci: sekrety zmysłów* (11 marca, godz. 9.00–14.00, Auditorium Maximum UJ).

W ramach wykładów dowiemy się o układzie glimfatycznym (wykład i artykuł dr hab. Marty Obary-Michlewskiej), który tworzą komórki glejowe – drugi typ komórek występujący w układzie nerwowym. Początkowo komórki glejowe uważano za komórki wspomagające neurony i wydawało się, że pełnią one tylko funkcję odżywczą i stanowią szkielet dla neuronów. Ponieważ występują wszędzie w układzie nerwowym, także pomiędzy neuronami nazwano je glejem (gr. *glia* – klej). Dzisiaj już wiemy, że neurony nie mogłyby funkcjonować bez gleju, bo pełni on wiele kluczowych funkcji w układzie nerwowym, m.in. reguluje aktywność neuronów oraz połączenia pomiędzy nimi, czyli synapsy. Komórki glejowe pełnią też bardzo ważną funkcję w czasie snu, usuwając z mózgu substancje toksyczne. Dlatego też sen jest tak istotny dla funkcjonowania mózgu i nie można go zastąpić tylko odpoczynkiem. Musimy spać, bo detoksykacja mózgu przez komórki układu glimfatycznego, zachodzi właśnie w tym czasie. Krótki sen oznacza krótki okres pracy układu glimfatycznego i naraża mózg na działanie substancji toksycznych.

Neurony odbierają sygnały od innych neuronów, ale także z całego organizmu i środowiska zewnętrznego poprzez system licznych neuroprzekaźników i neurohormonów działających na białka w błonie komórkowej zwane receptorami. Odkrycie dużej grupy takich receptorów, zwanych receptorami związanymi z białkiem G, było doniosłym wydarzeniem, a badania te nagrodzono kilkoma nagrodami Nobla (wykład i artykuł prof. dr hab. Jadwigi Barańskiej). Dzięki temu wiemy jak neurony odbierają sygnały, jak te sygnały zostają przekształcane w komórce i jak wpływają na jej procesy fizjologiczne, ekspresję genów i syntezę nowych, specyficznych dla danego sygnału białek. Wszystkie badania neuronaukowców mają znaczenie nie tylko poznawcze, ale ich celem jest wykrycie mechanizmów chorób neurologicznych, psychicznych i znalezienie skutecznych terapii. Badania te mają coraz większe znaczenie w związku ze starzeniem się społeczeństwa w wielu krajach, a starzeniu towarzyszą choroby układu nerwowego, na które wciąż nie ma skutecznych terapii (wykład i artykuł dr. hab. Grzegorza Kreinera). Ciągle aktualne jest pytanie jak długo możemy żyć w dobrej kondycji i czy możemy funkcjonować do sędziwego wieku bez obciążenia w postaci takich chorób jak choroba Alzheimera, Parkinsona, różnego rodzaju demencje i degeneracje różnych grup neuronów i komórek glejowych. Ważnym zagadnieniem jest też wczesna diagnoza chorób i podejmowanie odpowiednich działań opóźniających ich rozwój. Czy dieta i różne suplementy mogą poprawić funkcjonowanie mózgu, opóźnić starzenie się mózgu i wystąpienie chorób neurodegeneracyjnych (wykład i artykuł dr hab. Joanny Chłopickiej)? Wiadomo, że dieta jest bardzo ważnym elementem, bo mózg ma bardzo duże zapotrzebowanie energetyczne. Zużywa 20% tlenu choć stanowi tylko 2% masy ciała, a neurony potrzebują aż 75–80% energii produkowanej przez mózg. Liczne badania wykazały, że obecność w diecie naturalnych antyoksydantów ma znaczenie dla plastyczności mózgu i tworzenia pamięci oraz opóźnia procesy neurodegeneracyjne. W badaniach na zwierzętach i u ludzi stwierdzono np., że wyciąg z czarnych jagód (borówka czernica) poprawia pamięć, opóźnia starzenie i zwiększa odporność na stres. Jednak dieta nie jest wyłącznym elementem, który może wspomóc funkcjonowanie mózgu, bo prawidłowej diecie musi towarzyszyć aktywność fizyczna i umysłowa.

Poważnym problemem, oprócz chorób neurodegeneracyjnych, są uszkodzenia układu nerwowego, zwłaszcza rdzenia kręgowego, które prowadzą do niepełnosprawności. Opracowano już wiele terapii, które testowane są na zwierzętach i wprowadzane do praktyki klinicznej u ludzi, ale wciąż są to działania eksperymentalne. Dużą nadzieję pokłada się w wykorzystaniu komórek macierzystych do naprawy rdzenia kręgowego (wykład i artykuł dr hab. Magdaleny Zawadzkiej). Jednak wokół tematu komórek macierzystych narosło wiele niesprawdzonych teorii i często daje się pacjentom złudną nadzieję na wyleczenie dzięki komórkom macierzystym.

Jedną z terapii, którą stosuje się już w praktyce neurologicznej i która przynosi pozytywne wyniki jest magnetyczna i elektryczna stymulacja mózgu (wykład i artykuł prof. dr hab. Małgorzaty Kossut). Nie jest to jednak stymulacja, którą pacjent sam sobie może przeprowadzić, a sprzedaż różnego rodzaju urządzeń, które mają poprawić funkcjonowanie mózgu i pamięć jest najczęściej zwykłym oszustwem.

Prof. dr hab. Elżbieta Pyza, Prezes ZG PTP im. Kopernika

TY ŚPISZ, A ON PRACUJE – ROLA UKŁADU GLIMFATYCZNEGO W USPRAWNIANIU PRACY MÓZGU



Marta Obara-Michlewska (Warszawa)

Streszczenie

Układ glimfatyczny pełni w mózgu rolę układu limfatycznego. Termin ten oraz mechanizm działania, zaproponowała w 2012 roku Profesor Maiken Nedergaard z Uniwersytetu w Rochester (USA). Litera „g" w nazwie pochodzi od słowa „glej", czyli komórek glejowych, astrocytów, które współuczestniczą w działaniu układu glimfatycznego. Zasada działania układu glimfatycznego polega na usuwaniu zbędnych produktów przemiany materii, wymienianych z płynu międzykomórkowego do przepływającego wzdłuż przestrzeni okołonaczyniowych płynu mózgowo-rdzeniowego. Następnie płyn mózgowo-rdzeniowy, zawierający przeznaczone do usunięcia metabolity, odprowadzany jest z mózgu do szyjnych i oponowych naczyń limfatycznych. W procesie tym pośredniczą astrocyty, na wypustkach których ulega ekspresji białko akwaporyna 4, będąca kanałem transportującym wodę i w ten sposób ukierunkowująca krążenie płynów w mózgu. Wykazano, że układ glimfatyczny działa aktywniej podczas snu, co stanowi uzupełnienie teorii dotyczących znaczenia snu dla fizjologii ssaków: w jego trakcie następuje detoksykacja mózgu z gromadzących się, potencjalnie szkodliwych, produktów przemiany materii. Ponadto zaobserwowano, że zaburzenia funkcji układu glimfatycznego towarzyszą stanom patologicznym układu nerwowego, takim jak choroba Alzheimera, Parkinsona, udar krwotoczny, urazy, encefalopatia wątrobowa. Otwartym pozostaje pytanie, kluczowe dla opracowania skutecznych terapii, czy dysfunkcja układu glimfatycznego związana z tymi zaburzeniami jest ich przyczyną czy skutkiem. Układ glimfatyczny wzbudza wiele kontrowersji, a ponieważ większość dotychczasowych eksperymentów przeprowadzono na myszach, konieczne są dalsze badania, zmierzające do pełnego wyjaśnienia mechanizmu działania układu glimfatycznego i jego roli w patofizjologii ośrodkowego układu nerwowego.

Abstract

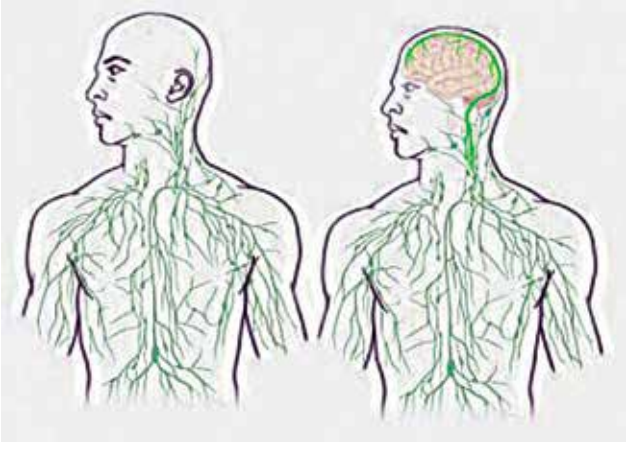
The glymphatic system constitutes an analogue of the lymphatic system in the brain due to absence of lymphatic vessels in brain tissue. The term 'glymphatic system' and the mechanism of its action was proposed by Professor Maiken Nedergaard from Rochester University in 2012. The letter 'g' stands for "glia", i.e. glial cells, astrocytes, taking part in the glymphatic system function. The principle of the glymphatic system action involves exchange of metabolism waste products between interstitial fluid and cerebro–spinal fluid. The influx of the latter takes place along perivascular spaces around arteries penetrating the brain parenchyma. Astrocytes contribute to this process by expression of water channel aquaporin 4 that directs the fluid circulation in the brain. It was shown that glymphatic system is the most active during sleep and during this time the brain is detoxicated and cleared from the excessive, potentially harmful, cellular waste. This hypothesis extends understanding of the fundamental role of sleep. Moreover, dysfunction of the glymphatic system was shown to accompany central nervous system disorders, such as Alzheimer, Parkinson disease, haemorrhagic stroke, injury, hepatic encephalopathy. Whether glymphatic system dysfunction is a cause or a consequence of the disease, remains to be established in order to establish effective treatment. The glymphatic system still raises controversies and since most of the experiments were conducted using mouse models, further research is required to fully elucidate the glymphatic system mechanism of action and its role in the central nervous system pathophysiology.

Wprowadzenie

Ze względu na najwyższy stopień istotności i skomplikowania funkcji pełnionych przez mózg, praca tego wyjątkowego narządu podlega ścisłej, precyzyjnej regulacji. Zaangażowanym w neuroprzekaźnictwo neuronom partnerują astrocyty, jeden z typów komórek glejowych obecnych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Astrocyty wspomagają pracę neuronów poprzez modulowanie neurotransmisji oraz utrzymywanie homeostazy: wychwytują zwrotnie nadmiar neuroprzekaźników z przestrzeni synaptycznej, regulują pH i stężenie jonów K^+, transportują wodę, wydzielają substancje troficzne i przeciwzapalne, stanowią element bariery krew–mózg [48].

W utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania mózgu i jego homeostazy istotną rolę odgrywa także krążenie krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). PMR jest produkowany w objętości ok. 500 ml dziennie w splocie naczyniówkowym układu komorowego. PMR wypełnia przestrzeń podpajęczynówkową i kanał rdzenia kręgowego, działając także jako mechaniczna osłona mózgu [12].

Mózg, mimo relatywnie małej w stosunku do reszty ciała masy, zużywa aż 20% energii produkowanej przez organizm. Wskazuje to na fakt, że jego niezwykle wysoka aktywność metaboliczna musi mieć konsekwencje także w postaci dużej ilości zbędnych produktów przemiany materii, które – gdyby ulegały akumulacji – zatruwałyby ten niezwykle skomplikowany i wrażliwy zarazem organ. W jaki sposób są więc usuwane z mózgu szkodliwe i zbędne związki chemiczne? Zagadnieniem tym zajęła się Profesor Maiken Nedergaard z Uniwersytetu w Rochester (USA), która na postawie analizy dotychczasowej wiedzy i przeprowadzonych badań zaproponowała, że za proces fizjologicznej detoksykacji mózgu odpowiada tzw. „układ glimfatyczny" [16, 18]. Według przedstawionej przez nią hipotezy, układ glimfatyczny stanowi dla mózgu odpowiednik układu limfatycznego. Analogia między tymi układami dotyczy jednakże tylko funkcji, nie budowy. Układ limfatyczny składa się z rozmieszczonych w całym ciele naczyń limfatycznych, którymi płynie limfa, oraz narządów (grasicy, śledziony, węzłów chłonnych, migdałków, szpiku kostnego). Oprócz wspomagania pracy układu odpornościowego, główną funkcją układu limfatycznego jest zbieranie z tkanek nadmiaru płynu tkankowego oraz zbędnych produktów przemiany materii i odprowadzanie ich z powrotem do krwi żylnej, skąd ulegają filtracji w nerkach i wydaleniu. Naczyń limfatycznych nie ma jedynie w mózgu. Do niedawna uważano, że nie ma ich nawet w obrębie czaszki, jednak najnowsze badania, przeprowadzone zarówno na myszach, jak i na ludziach wskazują, że naczynia limfatyczne mogą znajdować się przy powierzchni mózgu, pomiędzy oponami mózgowymi [2, 5, 26], a także u podstawy czaszki [4] (Ryc. 1). Chociaż obecność tych naczyń wpływa na usprawnienie przepływu PMR, to – ponieważ nie wnikają one w tkankę mózgu – ich działanie może być uzupełniane przez pracę układu glimfatycznego [15]. W tym momencie należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że kwestia układu glimfatycznego wciąż budzi wiele kontrowersji, potęgowanych przez odkrycie oponowych naczyń limfatycznych, i skłania do kolejnych badań.



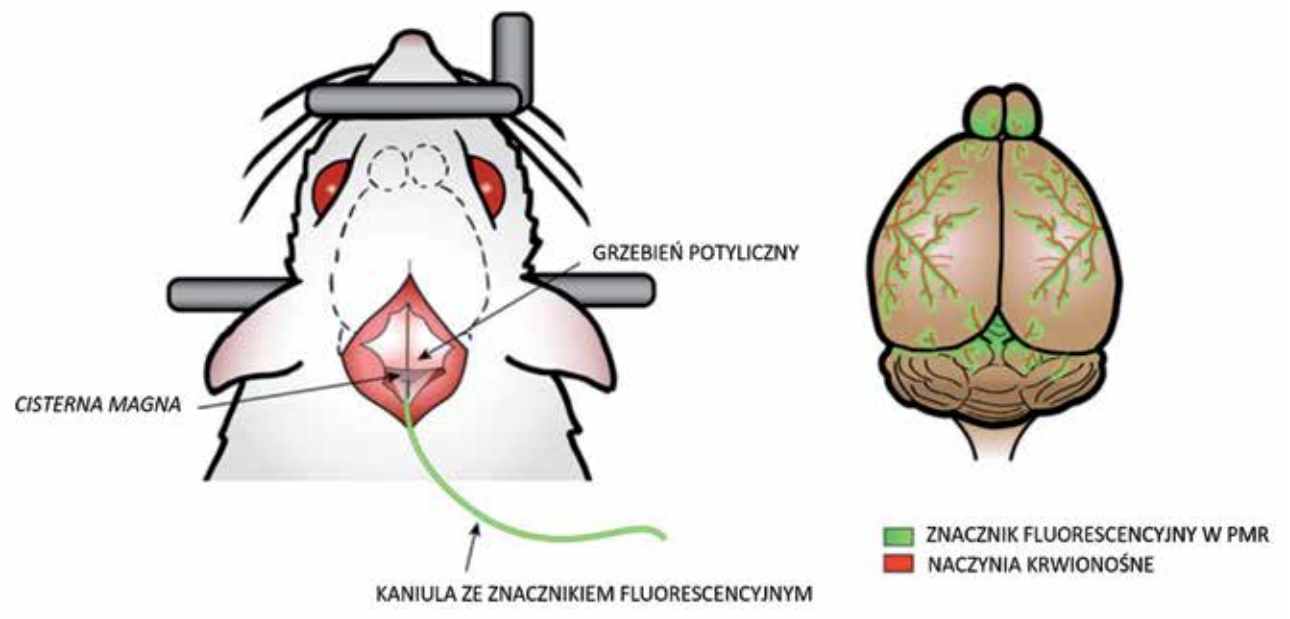
Ryc. 1. Schemat układu limfatycznego przed i po odkryciu naczyń limfatycznych położonych pod oponą twardą mózgu. https://www.nih.gov/news–events/nih–research–matters/lymphatic–vessels–discovered–central–nervous–system

Technika badania układu glimfatycznego

Technika stosowana do badań nad układem glimfatycznym polega na wprowadzeniu do krwiobiegu lub PMR znacznika kontrastowego (najczęściej opartego na gadolinie, pierwiastku o właściwościach paramagnetycznych) lub znacznika fluoroscencyjnego. Iniekcji znacznika gadolinowego u ludzi dokonywano dożylnie lub do kanału rdzenia kręgowego, a następnie wykonywano u nich obrazowanie rezonansem magnetycznym (MRI; ang. *magnetic resonance imaging*) [2]. U myszy sondę fluorescencyjną wprowadzano bezpośrednio do PMR, np. do tzw. zbiornika wielkiego (łac. *cisterna magna*) [16, 43]. Rozmieszczenie i dynamikę przemieszczania się znacznika (gadolinowy lub fluorescencyjny) trafiającego do mózgu bezpośrednio z PMR lub z krwiobiegu można obrazować zarówno przyżyciowo (MRI lub przezczaszkowo z użyciem mikroskopu dwufotonowego, charakteryzującego się lepszą penetracją tkanki przy zmniejszonej fototoksyczności), jak i w próbkach pobranych po uśmierceniu zwierzęcia (konwencjo-

nalny mikroskop fluorescencyjny). Ponadto stosuje się znaczniki o różnej wielkości molekularnej, dzięki czemu można wnioskować np. co do przepuszczalności naczyń krwionośnych. Schemat podawania znacznika oraz rozmieszczenia znacznika w mózgu zamieszczono na rycinie 2.

PMR znajdujący się w przestrzeni podpajęczynówkowej wnika głębiej w tkankę mózgu wzdłuż tętnic, wokół których znajduje się przestrzeń okołonaczyniowa, tzw. przestrzeń Virchowa–Robina. Przestrzeń ta, w miarę jak naczynia stają się coraz cieńsze i przechodzą w kapilary, również się zacieśnia.



Ryc. 2. Schemat podawania znacznika fluorescencyjnego do zbiornika płynu mózgowo–rdzeniowego (PMR) cisterna magna (grzebień potyliczny służy jako punkt orientacyjny, względem którego wykonuje się nacięcie i – po odsunięciu mięśni – odsłania lokalizację cisterna magna, do której następuje wkłucie) oraz rozmieszczenie znacznika w mózgu, w przestrzeniach okołonaczyniowych. Według Ramos et al., 2019 [43].

Mechanizm działania układu glimfatycznego

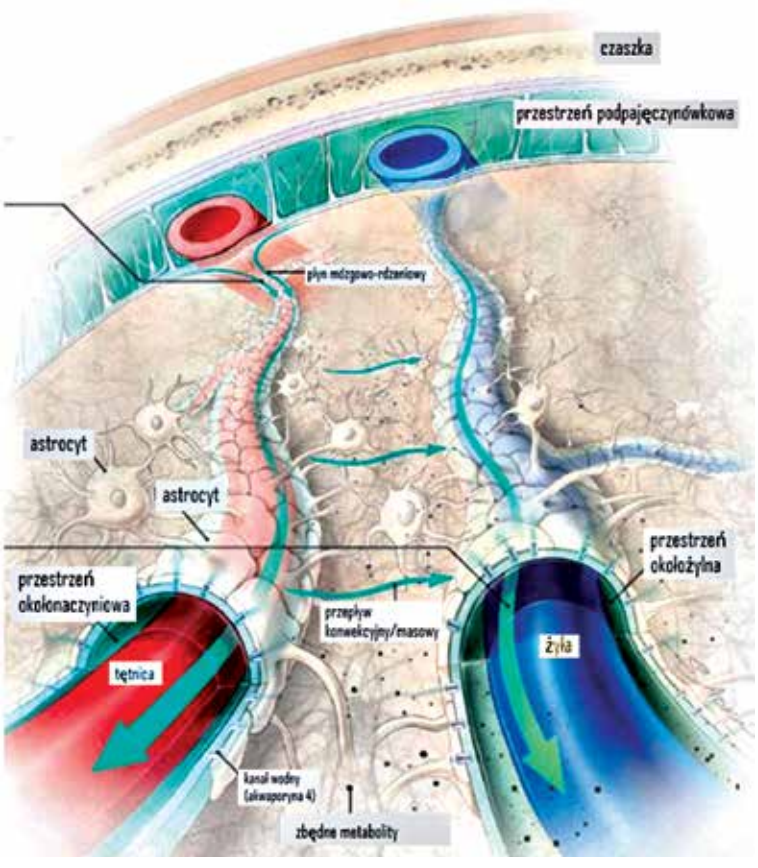
Koncepcja działania układu glimfatycznego polega na wymianie substancji (białek, jonów, tłuszczów etc. – zbędnych produktów komórkowej przemiany materii) pomiędzy PMR a płynem międzykomórkowym. Kiedy te dwa płyny kontaktują się ze sobą, wymiana substancji zachodzi dzięki tzw. przepływowi konwekcyjnemu (ang. *convection, bulk flow*).

Mózg składa się w ok. 85% z wody, z czego 60–68% to woda znajdująca się wewnątrz komórek, w cytoplazmie. Z pozostałej ilości 10% stanowi woda obecna w krwi, 12–20% to woda wypełniająca przestrzenie między komórkami (płyn międzykomórkowy), a ok. 10% to PMR [41]. Jak wspomniano, PMR wypełnia przestrzeń podpajęczynówkową, układ komorowy i kanał rdzenia kręgowego. Ponieważ produkowany w splocie naczyniówkowym PMR jest jednocześnie cały czas reabsorbowany do naczyń krwionośnych, następuje jego przepływ, wspomagany przez pulsację naczyń krwionośnych wywołaną przez pracę serca oraz – w mniejszym stopniu – ruchy mięśni oddechowych [17].

Elementem, odgraniczajcym przestrzeń okołonaczyniową są wypustki astrocytów, które niemal w 100% pokrywają powierzchnię kapilar, współtworząc w ten sposób barierę krew–mózg. PMR, po tym jak przebędzie drogę od splotu naczyniówkowego i przez przestrzeń podpajęczynówkową, w trakcie przechodzenia wzdłuż przestrzeni okołonaczyniowych i dalej, pomiędzy komórkami, zastępuje „zużyty" płyn międzykomórkowy i zostaje, wraz ze zbędnymi, szkodliwymi metabolitami, odprowadzony z mózgu. Uważa się, że PMR (woda i rozpuszczone w niej substancje) jest wchłaniany do układu krwionośnego w zatokach opony twardej przez ziarnistości pajęczynówki (dokąd trafia z powrotem szlakami okołożylnymi) i/lub przemieszcza się wzdłuż nerwów czaszkowych (głównie węchowego) i korzeni nerwowych do przewodów limfatycznych szyjnych, a – według najnowszych odkryć – także naczyń limfatycznych w obrębie opony twardej [41, 44]. Schematyczny rysunek przedstawiający działanie układu glimfatycznego przedstawiono na rycinie 3.

Nowością w koncepcji układu glimfatycznego jest wykazanie zaangażowania astrocytów w opisany powyżej proces wymiany PMR i płynu międzykomórkowego.

Astrocyty są komórkami, w których ulega ekspresji kanał wodny akwaporyna 4 (Aqp4). Białko to, obecne głównie w wypustkach astrocytów kontaktujących się z naczyniami krwionośnymi, wydajnie i selektywnie transportuje wodę [30, 35].



Ryc. 3. Schemat przedstawiający działanie układu glimfatycznego. Według Nedergaard i Goldman, 2016 [36].

Badacze z grupy Nedergaard wykazali, że u transgenicznych myszy, u których dokonano knock–outu (KO) Aqp4 (modyfikacji genetycznej polegającej na usunięciu Aqp4) z astrocytów, dochodzi do upośledzenia funkcji układu glimfatycznego. Obserwując penetrację znacznika fluorescencyjego w mózgu u myszy Aqp4 KO stwierdzono spowolnienie napływu PMR i redukcję wymiany płynu międzykomórkowego w porównaniu do zwierząt kontrolnych [16].

Funkcje i regulacja aktywności układu glimfatycznego – implikacje dla chorób OUN

Nedergaard i współpracownicy odkryli, że układ glimfatyczny jest aktywniejszy podczas snu [50]. Stwierdzili, że u badanych myszy zdecydowanie więcej znacznika penetruje w głąb tkanki mózgowej podczas snu, zarówno naturalnego, jak i wywołanego anestezją. Było to związane ze zwiększeniem się ilości płynu międzykomórkowego, najprawdopodobniej na skutek kurczenia się wypustek astrocytów. Ponadto stwierdzono, że uprzednie podanie do *cisterna magna* inhibitorów układu adrenergicznego, blokujących efekt noradrenaliny, również powoduje zwiększenie akumulacji znacznika w mózgu, rozumianej jako aktywację układu glimfatycznego [50]. Uważa się, że noradrenalina, współdziałając z innymi neuromodulatorami, pośredniczy w przejściu ze snu w stan czuwania i umożliwia układowi nerwowemu odpowiadanie na bodźce i ich przetwarzanie [7].

Na tej podstawie sformułowano hipotezę, która może przyczynić się do pełnego wyjaśnienia, dlaczego sen jest niezbędny ludziom i wszystkim innym ssakom. Według Nedergaard podczas snu następuje aktywacja układu glimfatycznego i wskutek jego działania następuje detoksykacja mózgu ze wszystkich zbędnych substancji, akumulujących się podczas okresu dobowej aktywności. Pozbawienie mózgu snu skutkuje akumulowaniem się potencjalnie szkodliwych substancji [50]. Dlatego sen jest niezbędny dla przetrwania, a jego niedobór jest szkodliwy, a wręcz niebezpieczny, prowadząc do zmian nastroju (drażliwość, nadpobudliwość), zaburzeń poznawczych i pamięci, halucynacji, a w skrajnych sytuacjach śmierci. Odpowiednia ilość snu jest niezbędna dla rozwoju układu nerwowego [6].

Badania wykazały również, że markerem stanu snu oraz aktywności, jest poziom mleczanu, którego poziom jest wyższy w stanie czuwania i spada podczas snu [27]. Synteza mleczanu z glukozy bądź glikogenu, przeprowadzana w astrocytach, a stymulowana między innymi przez noradrenalinę, umożliwia m.in. zapewnienie prawidłowego poziomu energii neuronom [31, 38]. Przeprowadzenie prostego doświadczenia pozwoliło stwierdzić, że także pozycja ciała ma wpływ na funkcjonowanie układu glimfatycznego – obniżenie głowy w stosunku do reszty ciała obniżało jego aktywność, co wyrażało się mniejszą ilością mleczanu odprowadzanego do szyjnych węzłów chłonnych [27].

Badania wskazują także, że układ glimfatyczny pracuje sprawniej w przypadku zwierząt młodych – u osobników starszych penetracja znacznika fluorescencyjnego do mózgu była znacznie mniejsza, zaburzenia funkcji układu glimfatycznego korelowały z pogłębiającymi się z wiekiem nieprawidłowościami w ekspresji Aqp4 [21]. Odpowiadałoby to potocznemu rozumieniu starzenia się jako zmniejszeniu sprawności układu nerwowego. Ponadto myszom przed iniekcją znacznika fluorescencyjnego do mózgu podawano β–amyloid, czyli białko, które gromadzi się w postaci złogów u chorych na chorobę Alzheimera [8]. Stwierdzono, że proces usuwania β–amyloidu za pomocą układu glimfatycznego przebiegał sprawniej podczas snu i u zwierząt młodszych [21]. Badania z wykorzystaniem myszy transgenicznych APP/PS1, będących modelem choroby Alzheimera charakteryzującym się wysokim poziomem amyloidu β, ujawniły, że u tych zwierząt funkcja układu glimfatycznego jest wyraźnie upośledzona. Co istotne, zaburzenia funkcji układu glimfatycznego poprzedzały pojawianie się złogów amyloidowych, dając nadzieję na wczesny marker diagnostyczny [39].

W kolejnej pracy implikującej udział układu glimfatycznego w patomechanizmie choroby Alzheimera wykazano, że układ glimfatyczny pośredniczy w rozprowadzaniu w mózgu apolipoproteiny E (apoE) [3], czyli cząsteczki odpowiedzialnej m.in. za transport cholesterolu i prawidłową funkcję komórek śródbłonka naczyń krwionośnych. ApoE jest glikoproteiną polimorficzną, tj. występuje w kilku izoformach, przy czym obecność apoE4 wiązana jest ze zwiększonym ryzykiem zmian miażdżycowych i zachorowania na chorobę Alzheimera [23]. Dostarczanie apoE do neuronów, którym jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania, było zależne od obecności Aqp4, a także przebiegało sprawniej podczas snu [3]. Zaangażowanie układu glimfatycznego w patomechanizm choroby Alzheimera zaproponowane przez badaczy z grupy Nedergaard [3, 16, 21] spotkało się z dużym zainteresowaniem ze względu na implikacje kliniczne: zarówno poznanie przyczyny choroby Alzheimera, jak i strategie terapeutyczne, potencjalnie uwzględniające modulowanie działania układu glimfatycznego. Jednak dostępne badania pochodzą jak dotąd niemal wyłącznie z grupy prof. Nedergaard i wymagają potwierdzenia w innych układach doświadczalnych. Powyższe przypuszczenia, że układ glimfatyczny jest istotny dla prawidłowych funkcji poznawczych, oparte na badaniach na zwierzętach, zdają się jednak potwierdzać niedawne badania przeprowadzone na ludziach [45, 46]. Podczas obrazowania rezonansem magnetycznym u dwóch grup chorych – z nieprawidłowym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym (zaburzeniami przepływu PMR) oraz ze zdiagnozowanym otępieniem – stwierdzono opóźnienie odprowadzania kontrastu gadolinowego w porównaniu do zdrowych ochotników. W tym przypadku upośledzenie działania układu glimfatyczego polegało więc na nieprawidłowym odprowadzaniu PMR [46].

Kolejnym czynnikiem, który – obok snu – stymuluje układ glimfatyczny, jest aktywność fizyczna. Myszy, które dobrowolnie podejmowały aktywność, tj. biegały w kołowrotku, charakteryzowały się większą penetracją znacznika w mózgu i zwiększonym usuwaniem amyloidu β. U zwierząt tych następował wzrost poziomu Aqp4 w mózgu w stosunku do stanu sprzed treningów, a jej rozmieszczenie lepiej odwzorowywało kontakt astrocytów z naczyniami krwionośnymi. Czas, jaki myszy spędziły w kołowrotku, korelował pozytywnie nie tylko z aktywnością układu glimfatycznego, ale także z dobrze znanym pozytywnym wpływem aktywności fizycznej na sprawność intelektualną [32]: chętniej biegające myszy lepiej radziły sobie w testach pamięci. U myszy tych zwiększała się ilość dendrytów, kolców dendrytycznych i gęstości synaptycznych, umożliwiających formowanie się połączeń nerwowych (synaps) a więc struktur odpowiedzialnych za plastyczność neuronalną [11].

Jako ciekawostkę podać można badanie, które wskazuje, że wzrost aktywności układu glimfatycznego, a więc potencjalnie pożądany efekt, wywołuje umiarkowane spożycie alkoholu. U myszy, które przyjmowały ilość alkoholu odpowiadającą (w przeliczeniu na ok. 60 kg masy ciała) kieliszkowi wina, stwierdzano większą penetrację znacznika fluorescencyjnego w mózgu, zarówno po jednorazowym, jak i po dłuższym czasie podawania. Jednakże u grupy zwierząt, które narażano na trzykrotnie większą dawkę alkoholu, zaobserwowano znaczne upośledzenie działania układu glimfatycznego [28]. Za zahamowanie

aktywności układu glimfatycznego w sytuacji ostrego zatrucia alkoholem może odpowiadać obniżenie pulsacyjnej aktywności naczyń krwionośnych w mózgu, odpowiedzialnej za przepływ PMR, natomiast w przypadku chronicznego nadużywania alkoholu przyczyniać się mogła utrata prawidłowego rozmieszczenia Aqp4 w wypustkach astrocytów [25]. Z powyższych dwóch badań można by wysnuć zbyt entuzjastyczny wniosek, że aktywność fizyczna i kieliszek wina przyczyniają się do polepszenia pracy mózgu. Należy jednak pamiętać, że efekt alkoholu na aktywność układu glimfatycznego człowieka nie został jak dotąd zbadany i zanim to nastąpi, należy wstrzymać się z próbami modulowania jego funkcji alkoholem.

Postuluje się, że oprócz choroby Alzheimera, dysfunkcja układu glimfatycznego może przyczyniać się do takich patologii OUN jak choroba Parkinsona [51], urazy [14, 40], udar krwotoczny [9, 24, 29, 42], migrena [47], jaskra [49], encefalopatia wątrobowa [10, 37]. Układ glimfatyczny może być także zaangażowany w patomechanizm cukrzycy typu 2 [19], która z kolei może przyczyniać się do zwiększenia ryzyka wystąpienia demencji i zaburzeń procesów poznawczych [20, 34].

Podsumowanie

Układ glimfatyczny nie stanowi odrębnej struktury anatomicznej, a więc jego odkrycie w dużej mierze polegało na nowym ujęciu dotychczasowej wiedzy, która była niewystarczająca do pełnego wytłumaczenia kwestii samooczyszczania się mózgu. Ważnym elementem w teorii układu glimfatycznego jest zaangażowanie astrocytów, dotychczas pomijane w rozważaniach nad krążeniem PMR.

Układ glimfatyczny nieustannie wzbudza wiele kontrowersji, szczególnie w kwestii mechanizmu wymiany substancji między płynem międzykomórkowym a PMR. Wątpliwości dotyczą pytania, czy wymiana zachodzi na drodze dyfuzji, czy też przepływu masowego (ang. *convective/bulk flow*) [13]. Na chwilę obecną badacze zdają się zgadzać, że prawdopodobnie mają miejsce oba procesy [1]. Także udział astrocytarnej Aqp4 był poddawany w wątpliwość, jednak jej zaangażowanie w mechanizm działania układu glimfatycznego zostało potwierdzone przez niezależną metaanalizę wszystkich badań przeprowadzonych przez różne grupy badawcze [33]. Niezależnie od kontrowersji czy wątpliwości, koncepcja układu glimfatycznego stanowi znaczący wkład w rozwój neuronauki, także pośrednio, poprzez zainicjowanie dyskusji i nowych badań, które doprowadziły np. do odkrycia naczyń limfatycznych obecnych w oponie twardej mózgu. Układ glimfatyczny, ulegający aktywacji podczas snu, stanowi również próbę odpowiedzi na wciąż otwarte pytanie o rolę snu, fundamentalną dla prawidłowej pracy mózgu [22]. Aktualne pozostaje również pytanie, czy dysfunkcja układu glimfatycznego stanowi przyczynę, czy też konsekwencję takich chorób układu nerwowego, jak na przykład choroba Alzheimera. Znalezienie odpowiedzi na to pytanie może przybliżyć do opracowania strategii terapeutycznych i profilaktycznych.

Układ glimfatyczny zasłynął także w literaturze popularnonaukowej. Chętnie rozważano jak naturalnymi sposobami uaktywnić układ glimfatyczny, wspomóc detoksykację mózgu, a tym samym usprawnić jego pracę, a nawet zapobiec chorobom neurodegeneracyjnym i opóźnić procesy starzenia. Nauka nie przyniosła rewelacji – nadal zdrowy sen i aktywność fizyczna pozostają najlepszą rekomendacją.

Bibliografia

1. Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, Janigro D, Thorne RG. (2018) The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a ‘glymphatic’ system? Acta Neuropathol.; 135:387–407
2. Absinta M, Ha SK, Nair G, Sati P, Luciano NJ, Palisoc M, Louveau A, Zaghloul KA, Pittaluga S, Kipnis J, Reich DS. (2017) Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. Elife.; 6
3. Achariyar TM, Li B, Peng W, Verghese PB, Shi Y, McConnell E, Benraiss A, Kasper T, Song W, Takano T, Holtzman DM, Nedergaard M, Deane R. (2016) Glymphatic distribution of CSF–derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation. Mol.Neurodegener.; 11:74
4. Ahn JH, Cho H, Kim JH, Kim SH, Ham JS, Park I, Suh SH, Hong SP, Song JH, Hong YK, Jeong Y, Park SH, Koh GY. (2019) Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid. Nature; 572:62–66

5. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M, Wiig H, Alitalo K. (2015) A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. J.Exp.Med.; 212:991–999
6. Atrooz F, Salim S. (2020) Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation. Adv.Protein Chem.Struct. Biol.; 119:309–336
7. Berridge CW, Schmeichel BE, Espana RA. (2012) Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. Sleep Med.Rev.; 16:187–197
8. Fan L, Mao C, Hu X, Zhang S, Yang Z, Hu Z, Sun H, Fan Y, Dong Y, Yang J, Shi C, Xu Y. (2019) New Insights Into the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. Front Neurol.; 10:1312
9. Gaberel T, Gakuba C, Goulay R, Martinez De LS, Hanouz JL, Emery E, Touze E, Vivien D, Gauberti M. (2014) Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast–enhanced MRI: a new target for fibrinolysis? Stroke; 45:3092–3096
10. Hadjihambi A, Harrison IF, Costas–Rodriguez M, Vanhaecke F, Arias N, Gallego–Duran R, Mastitskaya S, Hosford PS, Olde Damink SWM, Davies N, Habtesion A, Lythgoe MF, Gourine AV, Jalan R. (2019) Impaired brain glymphatic flow in experimental hepatic encephalopathy. J.Hepatol.; 70:40–49
11. He XF, Liu DX, Zhang Q, Liang FY, Dai GY, Zeng JS, Pei Z, Xu GQ, Lan Y. (2017) Voluntary Exercise Promotes Glymphatic Clearance of Amyloid Beta and Reduces the Activation of Astrocytes and Microglia in Aged Mice. Front Mol.Neurosci.; 10:144
12. Hladky SB, Barrand MA. (2016) Fluid and ion transfer across the blood–brain and blood–cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. Fluids Barriers.CNS.; 13:19
13. Hladky SB, Barrand MA. (2019) Is solute movement within the extracellular spaces of brain gray matter brought about primarily by diffusion or flow? A commentary on "Analysis of convective and diffusive transport in the brain interstitium" Fluids and Barriers of the CNS (2019) 16:6 by L. Ray, J.J. Iliff and J.J. Heys. Fluids Barriers.CNS.; 16:24
14. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L, Singh I, Deane R, Nedergaard M. (2014) Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. J.Neurosci.; 34:16180–16193
15. Iliff JJ, Goldman SA, Nedergaard M. (2015) Implications of the discovery of brain lymphatic pathways. Lancet Neurol.; 14:977–979
16. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M. (2012) A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. Sci.Transl.Med.; 4:147ra111
17. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, Plog BA, Liao Y, Deane R, Nedergaard M. (2013) Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF–interstitial fluid exchange in the murine brain. J.Neurosci.; 33:18190–18199
18. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. (2015) The Glymphatic System: A Beginner's Guide. Neurochem.Res.; 40:2583–2599
19. Jiang Q, Zhang L, Ding G, Davoodi–Bojd E, Li Q, Li L, Sadry N, Nedergaard M, Chopp M, Zhang Z. (2017) Impairment of the glymphatic system after diabetes. J.Cereb.Blood Flow Metab; 37:1326–1337
20. Kim YK, Nam KI, Song J. (2018) The Glymphatic System in Diabetes–Induced Dementia. Front Neurol.; 9:867
21. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, Xie L, Kang H, Xu Q, Liew JA, Plog BA, Ding F, Deane R, Nedergaard M. (2014) Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. Ann. Neurol.; 76:845–861
22. Krueger JM, Frank MG, Wisor JP, Roy S. (2016) Sleep function: Toward elucidating an enigma. Sleep Med.Rev.; 28:46–54
23. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy (2013). Nat.Rev.Neurol.; 9:106–118
24. Liu E, Sun L, Zhang Y, Wang A, Yan J. (2020) Aquaporin4 Knockout Aggravates Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage Through Impairment of the Glymphatic System in Rat Brain. Acta Neurochir.Suppl; 127:59–64
25. Liu Q, Yan L, Huang M, Zeng H, Satyanarayanan SK, Shi Z, Chen D, Lu JH, Pei Z, Yao X, Su H. (2019) Experimental alcoholism primes structural and functional impairment of the glymphatic pathway. Brain Behav.Immun.

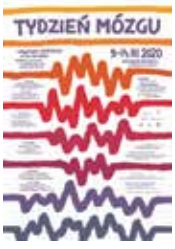
26. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. (2015) Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. Nature; 523:337–341
27. Lundgaard I, Lu ML, Yang E, Peng W, Mestre H, Hitomi E, Deane R, Nedergaard M. (2017)Glymphatic clearance controls state–dependent changes in brain lactate concentration. J.Cereb.Blood Flow Metab 2017; 37:2112–2124
28. Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, Vinitsky HS, Reeves BC, Peng S, Lou N, Hussain R, Nedergaard M. (2018) Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. Sci.Rep.; 8:2246
29. Luo C, Yao X, Li J, He B, Liu Q, Ren H, Liang F, Li M, Lin H, Peng J, Yuan TF, Pei Z, Su H. (2016) Paravascular pathways contribute to vasculitis and neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage independently of glymphatic control. Cell Death.Dis.; 7:e2160
30. Mader S, Brimberg L. (2019) Aquaporin–4 Water Channel in the Brain and Its Implication for Health and Disease. Cells; 8
31. Magistretti PJ, Allaman I. (2018) Lactate in the brain: from metabolic end–product to signalling molecule. Nat.Rev.Neurosci.; 19:235–249
32. Mandolesi L, Polverino A, Montuori S, Foti F, Ferraioli G, Sorrentino P, Sorrentino G. (2018) Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing: Biological and Psychological Benefits. Front Psychol.; 9:509
33. Mestre H, Hablitz LM, Xavier AL, Feng W, Zou W, Pu T, Monai H, Murlidharan G, Castellanos Rivera RM, Simon MJ, Pike MM, Pla V, Du T, Kress BT, Wang X, Plog BA, Thrane AS, Lundgaard I, Abe Y, Yasui M, Thomas JH, Xiao M, Hirase H, Asokan A, Iliff JJ, Nedergaard M. (2018) Aquaporin–4–dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. Elife.; 7
34. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. (2015) Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. Ann.N.Y.Acad.Sci.; 1353:60–71
35. Nagelhus EA, Ottersen OP. (2013) Physiological roles of aquaporin–4 in brain. Physiol Rev.; 93:1543–1562
36. Nedergaard M, Goldman SA. (2016) BRAIN DRAIN. Sci.Am.; 314:44–49
37. Obara–Michlewska M, Ding F, Popek M, Verkhratsky A, Nedergaard M, Zielinska M, Albrecht J. (2018) Interstitial ion homeostasis and acid–base balance are maintained in oedematous brain of mice with acute toxic liver failure. Neurochem.Int.; 118:286–291
38. Pellerin L, Pellegri G, Bittar PG, Charnay Y, Bouras C, Martin JL, Stella N, Magistretti PJ. (1998) Evidence supporting the existence of an activity–dependent astrocyte–neuron lactate shuttle. Dev.Neurosci.; 20:291–299
39. Peng W, Achariyar TM, Li B, Liao Y, Mestre H, Hitomi E, Regan S, Kasper T, Peng S, Ding F, Benveniste H, Nedergaard M, Deane R. (2016) Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiol.Dis.; 93:215–225
40. Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, Peng W, Liao Y, Lou N, Deane R, Nedergaard M.(2015) Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. J.Neurosci.; 35:518–526
41. Plog BA, Nedergaard M. (2018) The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. Annu.Rev.Pathol.; 13:379–394
42. Pu T, Zou W, Feng W, Zhang Y, Wang L, Wang H, Xiao M. (2019) Persistent Malfunction of Glymphatic and Meningeal Lymphatic Drainage in a Mouse Model of Subarachnoid Hemorrhage. Exp.Neurobiol.; 28:104–118
43. Ramos M, Burdon BN, Battistella R, Pavan C, Xavier ALR, Nedergaard M, Lundgaard I. (2019) Cisterna Magna Injection in Rats to Study Glymphatic Function. Methods Mol.Biol.; 1938:97–104
44. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. (2018) The glymphatic pathway in neurological disorders. Lancet Neurol.; 17:1016–1024
45. Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, Mestre H, Cerci HM, Matouk C, Alper SL, Lundgaard I, Nedergaard M, Kahle KT. (2020) Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Trends Mol.Med.;
46. Ringstad G, Valnes LM, Dale AM, Pripp AH, Vatnehol SS, Emblem KE, Mardal KA, Eide PK. (2018) Brain–wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. JCI.Insight.; 3

47. Schain AJ, Melo–Carrillo A, Strassman AM, Burstein R. (2017) Cortical Spreading Depression Closes Paravascular Space and Impairs Glymphatic Flow: Implications for Migraine Headache. J.Neurosci.; 37:2904–2915
48. Verkhratsky A, Ho MS, Vardjan N, Zorec R, Parpura V. (2019) General Pathophysiology of Astroglia. Adv. Exp.Med.Biol.; 1175:149–179
49. Wostyn P, Van DD, Audenaert K, Killer HE, De Deyn PP, De G, V. (2015) A new glaucoma hypothesis: a role of glymphatic system dysfunction. Fluids Barriers.CNS.; 12:16
50. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. (2013) Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science; 342:373–377
51. Zou W, Pu T, Feng W, Lu M, Zheng Y, Du R, Xiao M, Hu G. (2019) Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease–like pathology in mice overexpressing mutated alpha–synuclein. Transl.Neurodegener.; 8:7

Marta Obara-Michlewska. Zakład Neurotoksykologii, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, Warszawa. E-mail: mobara@imdik.pan.pl

RECEPTORY ZWIĄZANE Z BIAŁKAMI G: NAGRODA NOBLA 1971, 1994, 2012

G protein-coupled receptors: The Nobel Prize for 1971, 1994, 2012



Jolanta Barańska (Warszawa)

Streszczenie

Artykuł opisuje historię odkryć naukowych, które poczynając od początku XX w. doprowadziły do wyjaśnienia jak działa i jak jest zbudowany receptor odbierający sygnały od zewnątrzkomórkowych agonistów – hormonów czy neurotransmiterów. Opisuje rolę białek G, pośredników w sprzężeniu między receptorem a enzymem – białkiem efektorowym, przekazującym dalej sygnał do wnętrza komórki. Przybliża także sylwetki naukowe Noblistów uhonorowanych Nagrodą Nobla w latach 1971, 1994, i 2012.

Abstract

The article presents a historical overview on the discovery of G protein–coupled receptors and describes their structure, function and activity. The profiles of researchers honored by the Nobel Prize for 1971, 1994 and 2012 are also presented.

Receptory związane z białkami G (ang. ***G Protein-Coupled Receptors***, **GPCR**) stanowią najliczniejszą rodzinę receptorów błonowych występujących w świecie żywym. W organizmie człowieka koduje je około 1% genów, a ich liczbę szacuje się na blisko tysiąc. Wszystkie charakteryzują się podobną budową – obecnością w cząsteczce siedmiu domen transbłonowych i udziałem białek G w prowadzonych procesach przekazywania sygnałów. Na receptory te oddziałują nie tylko docierające do komórek hormony czy neurotransmitery, lecz także czynniki chemotaktyczne, bodźce czuciowe czy sygnały świetlne. Ponadto receptory GPCR są obiektem oddziaływań wielu leków, stąd zainteresowanie współczesnej farmakoterapii i medycyny tym tematem.. Wszystko to czyni zrozumiałymi prestiżowe Nagrody Nobla, które w latach wymienionych w tytule artykułu przyznawano kolejno badaczom zajmującym się wyjaśnianiem

i tłumaczeniem poszczególnych aspektów tej dziedziny wiedzy.

W poniższym artykule przedstawiono jak, poczynając od początków XX wieku, dochodzono do zrozumienia czym jest i jak działa receptor. Opisano jak kształtowała się wiedza dotycząca budowy receptorów GPCR i przekazywania przez nie sygnałów w komórce. Czytelników zainteresowanych tematem autorka odsyła do książek [7,15,16] wydanych przez Polskie Towarzystwo Naukowe (PWN), zajmujących się w szerokim zakresie problematyką przekazywania informacji w komórce zwierzęcej, a także przedstawionych w Bibliografii licznych artykułów przeglądowych, w tym polskojęzycznych [1–4,13].

Nagroda Nobla 1971 – Earl W. Sutherland (1915–1974)

Badania nad receptorami związanymi z białkami G zostały uhonorowane trzema kolejnymi Nagrodami Nobla. Pierwsza z nich, przyznana badaczowi amerykańskiemu E. W. Sutherlandowi, dotyczyła wyników doświadczeń prowadzonych przez niego i jego grupę w latach 50. XX wieku. Opisując jednak historię rozwoju tej dziedziny wiedzy wydaje się konieczne cofnięcie wstecz, do lat przełomu XIX i XX wieku, okresu bogatego w liczne odkrycia naukowe.

Takim niewątpliwym odkryciem było wyodrębnienie z nadnerczy wołu hormonu adrenaliny. Odkrycia tego prawie jednocześnie dokonały dwa zespoły – w 1894 r. G. Oliver i E.A. Schater w Londynie oraz w 1895 r. Napoleon Cybulski i W. Szymanowicz w Krakowie. Napoleon Cybulski był pracownikiem Uniwersytetu Jagielońskiego a zidentyfikowaną nową „substancję" nazwał „nadnerczyną" [4]. Należy dodać, że nazwa „hormon" została wprowadzona później i po raz pierwszy użyta w roku 1904 dla opisania sekretyny wydzielanej przez dwunastnicę, stymulującej wypływ soku trawiennego z trzustki. A więc izolacja i otrzymanie ekstraktów adrenaliny było o 10 lat wcześniejsze. Adrenalina (epinefryna) jest syntetyzowana w komórkach chromochłonnych rdzenia nadnerczy i jest z nich uwalniana po podrażnieniu bodźcami nerwowymi z sympatycznego układu nerwowego. Tak jak inne hormony jest wydzielana do krwi i roznoszona przez nią do wszystkich części ciała. Adrenalina należy do grupy związków klasyfikowanych jako katecholaminy, do grupy tej należy też noradrenalina i dopamina. Adrenalina i noradrenalina to również klasyczne neuroprzekaźniki, neurotransmitery wytwarzane w zakończeniu neuronów. Do strumienia krwi adrenalina wydzielana jest w wyniku szoku emocjonalnego – w stanie przestrachu, zagrożenia czy złości, lecz także gdy poziom cukru we krwi opada poniżej poziomu tolerowanego przez komórki nerwowe. Powoduje to między innymi wzrost ciśnienia krwi, przyśpieszenie tętna serca, zwiększenie poziomu glukozy we krwi, zwężenie tętniczek i blednięcie skóry, czy rozszerzenie źrenic. Wszystko to wiemy obecnie, lecz już wtedy było dla uczonych oczywiste, że związek ten musi oddziaływać na określone struktury w organizmie.

Innym istotnym osiągnięciem tego okresu było wytłumaczenie przez niemieckiego uczonego Emila Fischera na czym polega reakcja enzymatyczna. Fischer w 1894 r. wykazał, że reakcja ta polega na wiązaniu substratu do tzw. miejsca aktywnego znajdującego się w białkowej cząsteczce enzymu i jest wysoce specyficzna. Związanie z miejscem aktywnym powoduje zmianę elektronów w chemicznych wiązaniach substratu i przez to utworzenie nowego związku, produktu reakcji, który opuszcza enzym. Fischer przez analogię porównał po raz pierwszy charakter tego wiązania do współdziałania między zamkiem (enzym) a kluczem (substrat). Porównanie to w przyszłości okazało się prawidłowe, tłumaczące stereospecyficzność enzymów, a ponadto pozwoliło innemu uczonemu, Paulowi Ehrlichowi, na sformułowanie podobnej analogii w przypadku działania leków.

Paul Erhlich (1854–1915) urodził się w Strzelnie (Dolny Śląsk) i ukończył studia – chemię, a następnie medycynę w Breslau (Wrocław). Po doktoracie w Berlinie, Ehrlich przeniósł się do Frankfurtu nad Menem, gdzie rozpoczął pracę w Instytucie Terapii Eksperymentalnej. Instytut ten zajmował się syntezą i oddziaływaniem leków na organizm i problem ten stał się wiodącym w pracach i rozważaniach Ehrlicha. W owym czasie było już bowiem wiadome, że wszystkie organizmy żywe są zbudowane z komórek, a każda z nich jest otoczona błoną plazmatyczną. Błony plazmatyczne są bardzo cienkie (3–6 nm) i efektywnie nieprzepuszczalne dla jonów i polarnych cząsteczek. I tak np. jony potasu ulegają w roztworze wodnym równomiernej dyfuzji w ciągu około 5 ms, a swobodne przejście przez błonę zajęłoby im około 12 dni. Zatem stopień przepuszczalności błony komórkowej jest zbyt niski, aby hormony czy leki, które są zazwyczaj związkami hydrofilowymi, dobrze rozpuszczalnymi w roztworach wodnych i płynach wewnątrzustrojowych, mogły samoistnie przeniknąć przez błonę plazmatyczną do wnętrza komórki. Wydawało się więc oczywiste, że musi istnieć jakiś inny mechanizm powodujący efektywne działanie tych cząsteczek.

Uczeni zastanawiali się nad tym problemem od lat i już w 1878 r. John N. Langley, badając anta-

gonistyczne działanie atropiny i pilokarpiny na wydzielanie śliny u kota, postulował, że w gruczołach ślinowych muszą znajdować się określone miejsca rozpoznające i tworzące kompleksy z substancjami na nie działającymi. Bogaty w tę wiedzę Paul Ehrlich wprowadził w 1906 r. pojęcie receptora jako miejsca w błonie plazmatycznej komórki, z którym specyficznie łączą się leki. Postulował, że to połączenie zachodzi na zasadzie zamka i klucza (ang. „*Lock and Key theory*"). Teoria zamka i klucza i pojęcie receptora jest aktualne do dziś. Jednak wykazanie, że receptory są strukturami białkowymi, a także wyjaśnienie, na czym polega oddziaływanie z nimi substancji sygnałowych pozostawało tajemnicą do drugiej połowy XX wieku. Należy dodać, że w 1914 r. Ehrlich był wśród tych intelektualistów niemieckich, którzy podpisali list otwarty, tzw. „List 93" protestujący przeciwko militarnej rozbudowie Niemiec i I Wojnie Światowej. List pozostał apelem, a po stosunkowo niedługim czasie wybuchła druga wojna, która, jak wiemy, zrujnowała Europę. Dlatego nie dziwi fakt, że centrum nauki światowej przeniosło się do Stanów Zjednoczonych.

Od czasu wprowadzenia przez Erlicha pojęcia receptora, pojęcie to, choć owiane aurą tajemniczości, istniało w nauce. W latach 30. XX wieku wszyscy wierzyli, że receptory istnieją. Badając działanie agonistów i antagonistów dowodzono teoretycznie ich istnienia i wysuwano różne hipotezy dotyczące ich lokalizacji i działania. Kres hipotezom przyniosły dopiero badania prowadzone w latach 50. XX w. przez badacza amerykańskiego Earla W. Sutherlanda.

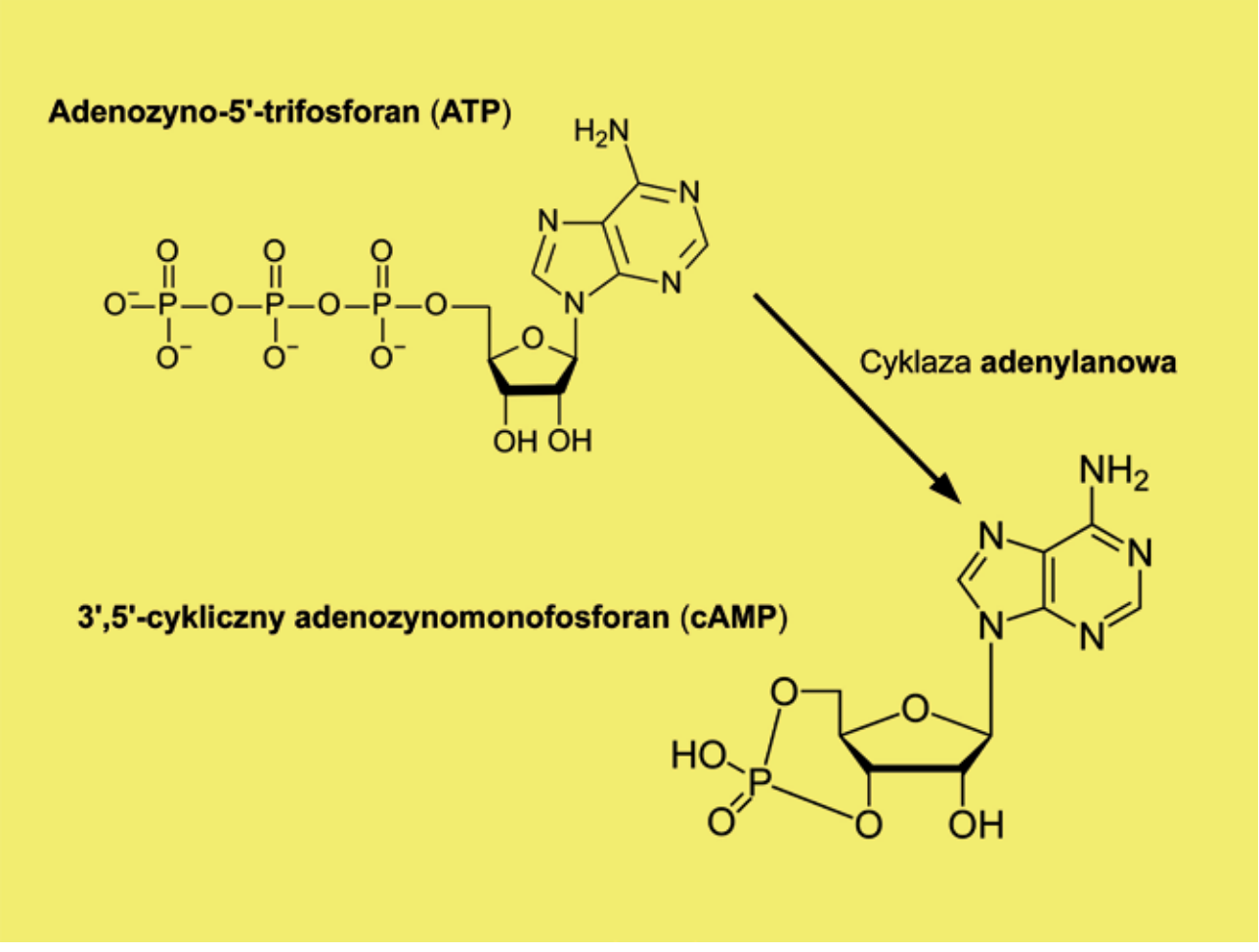
Earl W. Sutherland i jego współpracownicy badali wpływ adrenaliny i glukagonu na rozpad glikogenu w komórkach wątroby szczura. Glukagon jest hormonem wydzielanym przez komórki trzustki w odpowiedzi na małe stężenie cukru we krwi. Podobnie jak adrenalina, hormon ten działając na wątrobę powoduje przekształcenie glikogenu do glukozy i wydzielenie tego związku do krwi. Badając homogenaty wątroby szczura w obecności jednego lub drugiego hormonu, Ehrlich stwierdził, że dodanie do prób adenozynotrifosforanu (ATP) powoduje powstanie nowego związku. Oczyścił go do homogenności i wykazał, że jest to cykliczny 3',5'–adenozynomonofosforan (cAMP), powstający z ATP w wyniku aktywacji i działania specyficznego enzymu, który nazwał cyklazą adenylanową (ang. *adenylate cyclase*) [18]. Tę podręcznikową obecnie reakcję przedstawia rycina 1.

Sutherland izolując cAMP początkowo nie zdawał sobie sprawy z wagi tego odkrycia. Sądził, że nukleotyd ten jest ogniwem pośrednim w metabolizmie energetycznym w komórce i nie był przekonany o jego roli w przekazywaniu informacji. Odkrycie to wywołało jednak duże zainteresowanie, między innymi Jaquesa L. Monoda, innego amerykańskiego uczonego. Monod był enzymologiem, twórcą teorii allosteryczności, za która zresztą także otrzymał Nagrodę Nobla w 1965 r. Mówiąc najprościej, teoria ta głosiła, że enzym (białko) zawiera na powierzchni nie tylko domenę katalityczną z miejscem aktywnym wiążącym substrat, lecz również domenę regulatorową [11]. Zgodnie z tą teorią Monod, znając wyniki doświadczeń Sutherlanda, sugerował, że cyklaza adenylanowa będąc enzymem pełni jednocześnie funkcje receptorowe. Przenikając przez błonę plazmatyczną zawiera dwa miejsca wiązania – po zewnętrznej stronie błony miejsce regulatorowe (receptorowe), które wiąże hormon i miejsce katalityczne po stronie wewnętrznej błony plazmatycznej, mające zdolność wiązania ATP i przekształcania go w cAMP. Teoria ta była w owym czasie popularna, ale Sutherland się z nią nie zgadzał. W dalszych pionierskich badaniach grupa Sutherlanda scharakteryzowała układ generujący cAMP i wykazała jego rolę w sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Jak wykazał Sutherland, Monod błędnie zakładał tożsamość białka enzymatycznego z receptorem. W pracy przeglądowej z 1966 r. [25] Sutherland omawia swoją teorię tzw. wtórnych przekaźników informacji (ang. *Second Messenger theory*). Według Sutherlanda hormon – agonista, ligand, przekaźnik pierwszego rzędu – wiąże się po stronie zewnętrznej komórki z białkiem receptorowym tworząc z nim kompleks, co wywołuje zmianę konformacyjną struktury przestrzennej w cząsteczce receptora. Zmiana ta powoduje, że receptor staje się zdolny do wiązania po stronie wewnętrznej błony plazmatycznej enzymu, cyklazy adenylanowej, prowadząc do powstania cAMP. Cykliczny AMP (cAMP) jest wtórnym przekaźnikiem informacji, rozpoczyna bowiem kaskadę reakcji aktywując kinazę białkową A i kolejne cząsteczki innych białek, zdolnych do aktywacji określonego genu w jądrze komórkowym.

A zatem Sutherland wykazał, że receptor jest cząsteczką białka przenikającą przez błonę plazmatyczną. Składa się z trzech domen: domeny zewnętrznej, domeny znajdującej się w błonie i domeny wewnętrznej rozciągającej się w cytoplazmie. Hormon docierający do docelowej komórki nie potrzebuje wnikać do jej wnętrza, aby wywołać określoną odpowiedź. **Odkrycie to – *wyjaśnienie jak działa hormon* – zostało dostrzeżone i uhonorowane przyznaniem Sutherlandowi w roku 1971 Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii i medycyny.** Należy dodać, że tak jak nazwa „receptor" jest autorstwa Paula Ehrlicha,

to określenia „first messenger”, „second messenger”, „agonista” czy „przekazywanie informacji” zostały do słownictwa naukowego wprowadzone przez Earla W. Sutherlanda.

jednak zgodnie z teorią Sutherlanda, powinny mieć taką samą domenę – identyczny region katalityczny aktywujący cyklazę adenylanową. Robdell uznał, że ta powszechnie przyjęta sekwencja wydarzeń przyj-



Ryc. 1. Schemat reakcji enzymatycznej prowadzonej przez enzym, cyklazę adenylanową, w której ATP w wyniku cyklizacji zostaje przekształcony w cykliczny AMP (cAMP).

Nagroda Nobla 1994 – Martin Robdell (1925–1998) i Alfred G. Gilman (1941–2015)

Wyniki uzyskane przez Sutherlanda miały ogromny wpływ na badania kolejnego amerykańskiego uczonego, Martina Robdella. W latach 60. XX wieku **Martin Robdell** rozpoczął karierę naukową badając tworzenie cAMP w komórkach tłuszczowych. Wykazał, że synteza tego związku zachodzi nie tylko pod wpływem adrenaliny i glukagonu, lecz także sekretyny, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), histaminy i dopaminy. Dodatkowe czynniki, enzymy proteolityczne czy jony wapnia zwiększały lub zmniejszały działanie jednych hormonów nie wpływając na inne. Pozwoliło to Robdellowi stwierdzić, że każdy hormon musi działać na inny receptor, ale wywołuje ten sam skutek. A więc różne receptory muszą mieć różne domeny wiążące różne hormony, mująca, że receptor działa bezpośrednio na enzym jest mało prawdopodobna i wymaga korekty. W tym przekonaniu utwierdziła go cybernetyka, którą był zafascynowany i którą postanowił wykorzystać do analizy procesów zachodzących w komórce. Zgodnie z tym tokiem myślenia, receptory nazwał dyskryminatorami, a enzymy, których aktywność stymulował hormon, wzmacniaczami, efektorami. Na drodze dedukcji postulował jednak, że pomiędzy nimi powinien znajdować się dodatkowy składnik – przekaźnik (ang. *transducer*), przekazujący sygnał do komórki w następującej sekwencji zdarzeń: hormon – receptor – przekaźnik – enzym.

Jednocześnie (w 1971 r.) Robdell rozpoczął badania nad syntezą cAMP zachodzącą pod wpływem glukagonu w izolowanych błonach plazmatycznych wątroby szczura, będących źródłem receptora i enzymu. Do prób doświadczalnych dodawał ATP –

substrat konieczny do powstania cAMP. Wynik doświadczeń wzbudził jego zdziwienie, bowiem gdy w jednych próbach reakcja zachodziła, w innych nie zachodziła. Po sprawdzeniu okazało się, że próby te różniły się preparatami ATP, produkowanymi przez określoną firmę farmaceutyczną. Rodbell przypuszczał, że reakcja nie zachodzi, gdy preparat ATP jest zanieczyszczony. Zaciekawiony tym, co hamuje reakcję, złożył reklamacje. Wynik okazał się odmienny i w efekcie przyniósł Robdellowi późniejszą Nagrodę Nobla. Okazało się bowiem, że preparaty zawierające oczyszczony do homogenności ATP nie działały, a efektywne były te, w których ATP był częściowo zanieczyszczony domieszką innego nukleotydu, trudno oddzielanego od ATP, nukleotydu guanylowego, guanozynotrifosforanu (GTP). Wynik ten wskazywał na rolę GTP w procesach przekazywania informacji [20] i utrwalał sugestię, że sekwencja zdarzeń w przekazywaniu sygnału jest bardziej skomplikowana niż sądzono [21].

Teoria Robdella głosząca istnienie przekaźnika pomiędzy receptorem a enzymem i wykazanie istotnej roli GTP w tworzeniu cAMP spotkała się jednak z obojętnością, a nawet drwiną środowiska naukowego. Traktowano ją jako hipotetyczną, a uzyskany wynik dotyczący GTP nie uważano za istotny, wprowadzający korektę do teorii Sutherlanda. W artykule przeglądowym opublikowanym w latach późniejszych (1992), Robdell przedstawia swoje dwudziestoletnie badania i opisuje jak niejednokrotnie jego wystąpienia na seminariach spotykały się ze śmiechem, czy nawet ostentacyjnym wychodzeniem z sali [22]. Dopiero prowadzone w latach 80. niezależne badania Alfreda Gilmana (Dallas, Texas) wykazały słuszność przewidywań Robdella i całkowicie potwierdziły zasadność jego rozumowania.

W końcu lat siedemdziesiątych **Alfred G. Gilman** wraz ze współpracownikami badali wpływ temperatury na aktywność cyklazy adenylanowej. Do badań używali detergentowe ekstrakty błon plazmatycznych komórek chłoniaka i stwierdzili, że po podgrzaniu do temperatury 37°C aktywność enzymu znikała w ciągu 20 min. Jako kontroli używano błon komórek zmutowanych, nieposiadających aktywności cyklazy. Na zasadzie przypadku, omyłkowo, do podgrzanych błon pozbawionych aktywności enzymu dodano błony komórek zmutowanych, które jako takie tej zdolności nie posiadały. Wynik pomyłki okazał się zdumiewający, bowiem połączenie obu preparatów przywracało tę zdolność [23]. Obserwowane zjawisko można było jedynie wytłumaczyć zakładając, że za syntezę cAMP odpowiadają dwa białka, termolabilne i termostabilne. Założono, że białko termostabilne znajduje się w błonach komórek podgrzanych, a białko termolabilne zostało uzyskane z komórek zmutowanych. To założenie okazało się słuszne. Białko termostabilne zostało w 1980 r. oczyszczone do homogenności. Wykazano, że wiąże ono GTP i w tej postaci aktywuje cyklazę adenylanową, która okazała się być białkiem termolabilnym [14]. A więc podgrzanie inaktywowało cyklazę, nie działając na aktywność drugiego białka. Z kolei mutacja komórek nie dotyczyła braku cyklazy adenylanowej, a owego innego białka. W 1985 r. Gilman i współpracownicy dysponowali już oczyszczonym do homogenności preparatem owego białka, a także oczyszczoną cyklazą adenylanową i receptorem beta–adrenergicznym, którego agonistą jest adrenalina i noradrenalina. Te trzy białka wbudowano w sztuczne błony pęcherzyków liposomalnych, utworzonych ze zmieszanych w określonych proporcjach fosfolipidów. Wewnątrz pęcherzyków zamykano ATP i GTP. Badacze wykazali, że gdy na układ ten działa sygnał, synteza cAMP wymaga obecności wszystkich trzech białek – receptora, odkrytego białka (przekaźnika) i enzymu [10].

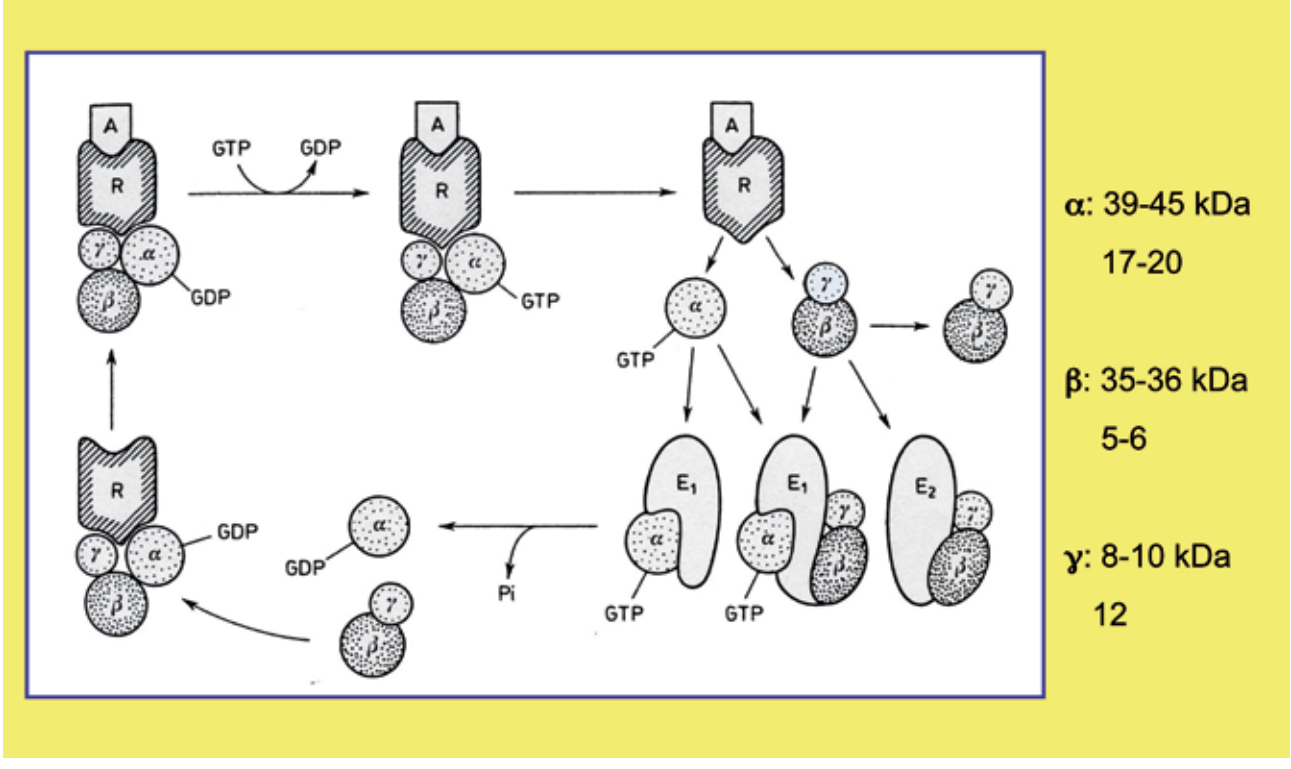
Białko przekaźnikowe, wiążące i stymulowane przez GTP, zostało przez Gilmana nazwane białkiem G [10]. Przedstawione wyniki badań Gilmana w pełni udowodniły słuszność i zasadność postulowanej teorii Robdella. **W roku 1994 – *za odkrycie białek G* – Robdell i Gilman zostali uhonorowani Nagrodą Nobla z dziedziny fizjologii i medycyny.**

W latach późniejszych dalsze badania Gilmana, Rodbella i innych uczonych poszły w kierunku poznania struktury, właściwości i funkcji białek G [1–3]. Badania wykazały, że białka G tworzą rodzinę homologicznych, trójpodjednostkowych białek wiążących GTP. Posiadają także zdolność hydrolizy GTP do GDP, mają więc właściwości enzymu – stałą aktywność GTPazową. Białka G przekazują sygnał od błony plazmatycznej według jednego uniwersalnego schematu – od receptora, poprzez białko G, do efektora [6]. Na rycinie 2 przedstawiono schematycznie budowę i działanie białek G. Białka G składają się z trzech podjednostek: alfa, beta i gama. Podjednostka alfa ma domenę wiążącą GTP i GDP. Z GDP przylega do pozostałych podjednostek i stanowi formę nieaktywną związaną z receptorem. Gdy na receptor działa agonista, następuje zmiana konformacyjna receptora, przenoszona także na zmianę struktury przestrzennej białka G. Powoduje to uwolnienie GDP i przyłączenie GTP do podjednostki alfa; w takiej postaci białko G staje się aktywne [6]. Podjednostka alfa odłącza się teraz od kompleksu beta/gama i aktywuje określony efektor (E_1). Są doniesienia, że także kompleks beta/gama ma zdolność do takiej aktywacji,

działając na inny efektor (E_2) lub synergistycznie czy przeciwstawnie na ten sam, na który działa podjednostka alfa (E_1). Aktywność białka G utrzymuje się tak długo, jak długo do podjednostki alfa jest przyłączony GTP. Podjednostka alfa ma zdolność do hydrolizy GTP. W jej wyniku powstaje GDP, co jest sygnałem do ponownego połączenia wszystkich trzech podjednostek i białko G staje się znów nieaktywne. Należy dla porządku zaznaczyć, że według pewnych doniesień do aktywacji efektora (enzymu) konieczna jest obecność GTP, a odłączenie podjednostki alfa od pozostałych nie jest konieczne.

Wydzielono i sklonowano geny wielu podjednostek białek G. Liczba sklonowanych podjednostek alfa (masa cząsteczkowa 38–45 kDa) waha się w zależności od źródła informacji od 17 do 20, podjednostek beta od 5 do 6, a liczbę podjednostek gama podaje się jako 12 (ryc. 2). Klasyfikacja białek G opiera się na właściwościach i podobieństwie aminokwasów podjednostki alfa. Zasadniczo wyróżnia się 4 główne typy tych białek: Gs, Gi, Gq i G12/13 [6]. Gs to białka, których rola polega na aktywacji cyklazy adenylanowej i zwiększeniu stężenia cAMP. Receptor związany z białkiem Gi nie stymuluje, a hamuje aktywność cyklazy powodując zmniejszenie stężenia cAMP w komórce. W skład białek tej klasy wchodzi także białko Go, które występuje w mózgu i Gt, występujące w pręcikach siatkówki oka, związane z rodopsyną i aktywowane przez światło. Z kolei białka Gq mają inne działanie – podjednostka alfa tego białka nie działa na cyklazę adenylanową, a aktywuje inny enzym, fosfolipazę C. W efekcie tworzą się wtórne przekaźniki informacji, które wpływają na wzrost poziomu stężenia wolnych jonów wapnia w komórce i aktywację kinazy białkowej C [1,2]. Należy dodać, że w pewnych typach białek G występują w ich podjednostkach alfa specjalne domeny ulegające toksynom bakteryjnym krztuśca (Gi) lub cholery (Gs). Toksyna cholery powoduje blokadę aktywności GTPazowej, co uniemożliwia hydrolizę GTP do GDP. Utrzymująca się stała aktywność cyklazy adenylanowej powoduje nieprzemijający wzrost stężenia cAMP, wywołując uporczywe biegunki będące objawem choroby. Działanie toksyny krztuśca polega na blokowaniu dostępu białka do receptora.

Z kolei białka G12/13 aktywują małe białko G – białko Rho [3]. Należy zaznaczyć, że używając określenia „białka G" myślimy o rodzinie omówionych powyżej trójpodjednostkowych białek pełniących rolę przekaźników w przenoszeniu sygnału od receptorów w błonie plazmatycznej komórki do jej wnętrza. Jednak do nadrodziny białek G należą również tzw „małe białka G", które nie tworzą struktur oligomerycznych. Małe białka G, np. Rho, Ras, Rap, Arf–1 występują w postaci monomeru i są odpowiednikami podjednostek alfa białek G. Z tymi ostatnimi łączy je wspólna cecha – ich działanie jest w pełni regulowane przez nukleotydy guanylanowe, GTP – „włączają-



Ryc. 2. Schemat działania białek G. Opis skrótów patrz tekst. (wg. J. Barańska, 1977).

cy" i GDP „wyłączający" system [3]. Małe białka G są aktywowane przez czynniki wzrostu, działające na inną klasę receptorów błonowych niż receptory GPCR. Pośredniczą w sygnałach przedłużonych w czasie, jak mitogeneza czy różnicowanie. W odróżnieniu od małych, monomerycznych białek G, trójpodjednostkowe białka G uczestniczą w szybkich, przemijających odpowiedziach komórki, takich jak aktywacja określonych enzymów, wzrost stężenia jonów wapnia, wzrost lub zmniejszenie stężenia cAMP, czy wreszcie aktywacja kanałów jonowych. Mówiąc najogólniej – ich funkcja to regulacja poziomu wtórnych przekaźników informacji w komórce. Zaktywowanie receptora przez hormon czy neurotransmiter prowadzi więc do powstania wtórnych przekaźników, a te wywołują dalszy sygnał – kaskadę fosforylacji białek w komórce, a po dojściu do jądra komórkowego zmianę aktywności transkrypcyjnej genów kodujących różne białka i w efekcie określoną odpowiedź komórki.

Białka G otrzymują i przekazują sygnały od więcej niż 200 typów receptorów rodziny GPCR. Nagroda Nobla z roku 2012 dotyczy właśnie badań receptorów związanych z białkiem G, receptorów GPCR.

Nagroda Nobla 2012 – Robert J. Lefkowitz (1943-..) i Brian K. Kobilka (1955-..)

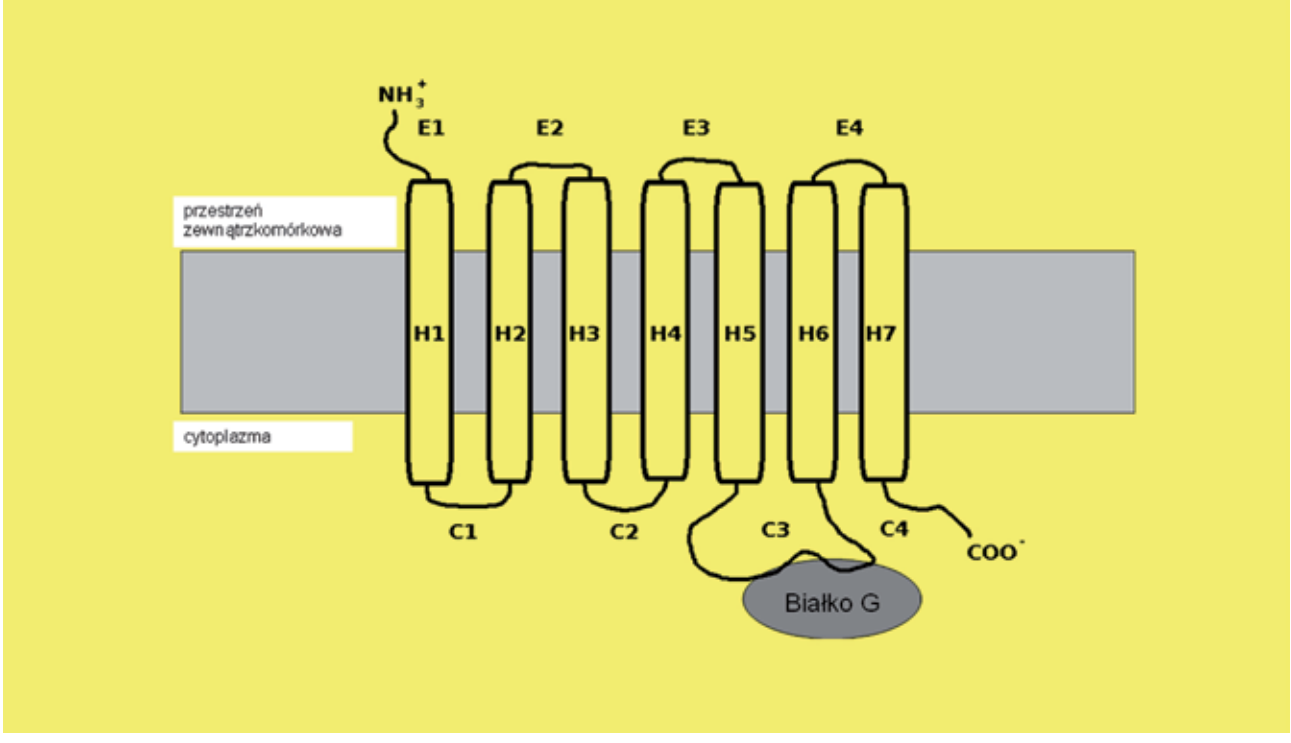
Od czasu odkrycia i wyjaśnienia przez Sutherlanda, że działanie hormonów polega na ich łączeniu z białkowymi receptorami znajdującymi się w błonie plazmatycznej komórek docelowych, działanie i budowa tych receptorów znalazły się w centrum uwagi uczonych. Skoro okazało się, że receptory nie są tworami teoretycznymi, a są realnymi cząsteczkami białka, dla poznania ich struktury i funkcji zaczęto używać wszelkich dostępnych metod technik biochemicznych i biologii molekularnej. Metody elektrofizjologiczne, a szczególnie chromatograficzne, pozwoliły na wyizolowanie i scharakteryzowanie receptorów, jednak dopiero rozwój metod biologii molekularnej, takich jak klonowanie, sekwencjonowanie, czy punktowa mutageneza, pozwoliły na poznanie ich budowy. Pierwszym poznanym receptorem, receptorem należącym do rodziny GPCR, był receptor beta2–adrenergiczny. Zgodnie z obecnie przyjętą klasyfikacją receptory adrenergiczne dzielimy na podtypy: alfa1, alfa2 i beta. Oba podtypy receptorów alfa wykazują większe powinowactwo do noradrenaliny, podczas gdy receptory beta do adrenaliny. Ponadto receptory adrenergiczne typu alfa1 są związane z białkiem Gq i odpowiadają za zwiększenie stężenia wolnych jonów wapnia, a receptory alfa2, związane z białkiem Gi, hamują aktywność cyklazy adenylanowej i zmniejszają stężenie cAMP w komórce. Z kolei receptory podtypu beta są związane z białkiem Gs i odwrotnie niż alfa2, aktywują cyklazę i odpowiadają za zwiększenie stężenia cAMP w komórce. Istniejące w ramach poszczególnych podtypów pewne różnice strukturalne między należącymi do nich receptorami spowodowały dalszy podział. I tak podtyp beta dzielimy na receptory adrenergiczne beta1, beta2 i beta3 [13]. Poznanie i szczegółowa charakterystyka receptora beta2–adrenergicznego, należącego do wielkiej rodziny receptorów GPCR, jest niewątpliwą zasługą Roberta J. Lefkowitza i Briana K. Kobilki.

Robert J. Lefkowitz i Brian K. Kobilka to uczeni amerykańscy, ale, co należy zaznaczyć, obaj z polskimi korzeniami. Lefkowitz ukończył medycynę na Columbia University, odbył rezydenturę na Uniwersytecie Harvarda, a następnie rozpoczął pracę w Howard Huges Medical Institute w Duke University w Karolinie Północnej. Już w latach 70. zajął się wyjaśnieniem budowy receptorów alfa i beta adrenergicznych [24]. Kobilka po ukończeniu medycyny na Yale University i rezydenturze na Uniwersyteciw w St. Louis (z interny), w 1984 r. rozpoczął staż w Huges Medical Institute. Wkrótce dołączył do grupy Lefkowitza, z którym następnie pracował przez wiele lat. Na początku pracy Kobilka dostał jako zadanie wyizolowanie z ludzkiego genomu gen kodujący receptor beta2–adrenergiczny. Wysiłki Kobilki zakończyły się sukcesem i w 1986 r. obaj badacze opublikowali wyniki doświadczeń wykazujące na homologię receptora beta2–adrenergicznego z rodopsyną, receptorem reagującym na strumień światła [5]. W 2000 r. Krzysztof Palczewski, uczony polski od lat mieszkający i pracujący w Stanach, otrzymał wraz ze współpracownikami rodopsynę w postaci krystalicznej i ustalił jej strukturę [17]. Wydedukowana na podstawie badań z użyciem metod biologii molekularnej struktura receptora beta2–adrenergicznego wydawała się podobna do tej ustalonej szczegółowo dla rodopsyny. Przypominamy, że rodopsyna, choć odbierająca sygnał fizyczny (foton światła), jest także związana z białkiem G, białkiem Gt. Te dane pozwoliły Lefkowitzowi na wysunięcie postulatu, że najprawdopodobniej receptory związane z białkami G, receptory GPCR, mają wszystkie podobny plan budowy [9]. Ten postulat został potwierdzony przez Kobilkę, gdy wraz ze współpracownikami doprowadził w 2007 r. do krystalizacji receptora beta2–adrenergicznego [19] (patrz także artykuł przeglądowy [8]).

Badania, prowadzone ze znaczącym udziałem Lefkowitza i Kobilki, pokazały, że wszystkie receptory GPCR mają identyczny plan budowy. Są długimi, po-

jedynczymi łańcuchami białkowymi zbudowanymi z paruset reszt aminokwasów. Na podstawie analizy hydrofobowości i hydrofilności poszczególnych fragmentów łańcucha białkowego receptora początkowo dedukowano, a następnie po krystalizacji receptora wykazano, że białko receptorowe siedem razy przenika przez lipidową błonę, tworząc w niej siedem oddzielnych domen (H1–H7). Fragmenty łańcucha we wszystkich tych domenach składają się z 20–25 reszt hydrofobowych aminokwasów i mają budowę alfa–helisy. Te helikalne domeny są połączone ze sobą naprzemiennie odcinkami hydrofilowymi łańcucha tworzącymi pętle. Zarówno po stronie zewnętrznej komórki, jak i wewnątrz, w cytozolu, domeny są połączone trzema pętlami. Schematyczny model receptora – łańcucha białkowego siedmiokrotnie przekraczającego błonę plazmatyczną, przedstawia rycina 3. Jak widzimy, koniec aminowy białka receptorowego (N–koniec) jest usytuowany na zewnątrz. Koniec karboksylowy (C–koniec) jest zanurzony w cytozolu i zawiera reszty aminokwasów ulegające fosforylacji. Białko G wiąże się z receptorem w obrębie jego trzeciej pętli (C3) znajdującej się w cytoplazmie (Ryc. 3). W wiązaniu agonisty (hormonu, neurotransmitera) wodorowe molekuły agonisty. Pionierskie badania Lefkowitza wyjaśniły mechanizm łączenia agonisty, hormonu, z receptorem beta2–adrenergicznym, wskazując na istotną rolę w tym procesie kwaśnych reszt kwasu asparaginowego w helisie 3 (H3) i seryny w helisie 5 (H5), tworzących „kieszeń" i wiążących grupę aminową i grupy katecholowe adrenaliny [24]. Zasługą Lefkowitza było także wyjaśnienie procesu desensytyzacji (odczulania) receptora beta2–adrenergicznego. Małe stężenia agonisty wywołują zmniejszenie powinowactwa receptora i samoistne odszczepienie agonisty. Przy wysokim stężeniu nie następuje odłączenie agonisty i ufosforylowany w wyniku działania kinazy receptor wraz z przyłączonym tzw. bialkiem adaptorowym, beta–arestyną, ulega internalizacji. W procesie fosforylacji bierze udział specyficzna kinaza BARK i po odłączeniu podjednostki alfa, aktywującej cyklazę adenylanową, kompleks podjednostek beta/gama białka Gs jest związany z receptorem. Internalizacja prowadzi do endocytozy i albo do degradacji receptora albo, po defosforylacji i odłączeniu pozostałych białek, do ponownego wbudowania receptora do błony plazmatycznej [8,13].

Badania Lefkowitza i Kobilki wniosły znaczący



Ryc. 3. Typowa budowa receptora związanego z białkiem G. Omówienie budowy, patrz tekst.

docierającego do receptora nie biorą udziału pętle zewnątrzkomórkowe łańcucha białkowego. Agonista wnika w głąb błony i dociera do tzw. „kieszeni" utworzonej przez reszty aminokwasów należących do helis transbłonowych, łączących jonowo, lub przez mostki

postęp w poznanie struktury i mechanizmów działania rodziny receptorów GPCR. **Obaj badacze za *badania nad receptorami związanymi z białkami G* zostali w 2012 r. uhonorowani Nagrodą Nobla z dziedziny chemii.** Nagroda Nobla przyznana za te

osiągnięcia ma nie tylko aspekt poznawczy, naukowy, ale także praktyczny. Jak powiedziano powyżej, receptory GPCR stanowią najliczniejszą rodzinę receptorów błonowych w świecie żywym, a więc i w organizmie człowieka. Związki syntetyczne, egzogenne, mają budowę odmienną od związków naturalnych, ale mają domeny przestrzenne na tyle podobne, że mogą wiązać się do receptora. Znając strukturę receptorów można zatem produkować leki działające podobnie jak agoniści (ligandy) aktywujące receptory, lecz także leki działające jako antagoniści hamujące ich działanie [12]. Prócz działania bezpośredniego, pobudzającego lub hamującego, leki mogą także działać pośrednio, modulując sygnał docierający do receptora. Lekarstwa działające jako antagoniści nie wywołują zmian konformacyjnych białka receptorowego, ale wiążąc się z nim uniemożliwiają działanie naturalnym ligandom. Wiązanie to jest często nieodwracalne. Jedną z najważniejszych grup leków stosowanych obecnie są antagoniści receptorów beta–adrenergicznych. Leki te, tzw. beta–blokery, są używane w chorobach układu krążenia, nadciśnieniu czy zaburzeniach rytmu serca. Natomiast lekarstwa pobudzające receptory beta–adrenergiczne wywołują rozkurcz kanalików oskrzelowych i są używane w leczeniu astmy. Z kolei leki blokujące receptor histaminowy H1 stosuje się w alergii, co znosi objawy wywołane przez histaminę i pomaga w chorobie. Działanie antagonistyczne wywołują także leki psychotropowe stosowane w psychiatrii, działające blokująco na receptor dopaminowy D2, a leki przeciwdepresyjne działają pośrednio na układ serotoninowy lub/i noradrenergiczny, zwiększając dostępność aktywatorów receptorów w przestrzeni synaptycznej. Także produkowane obecnie leki przeciwnowotworowe opierają się na znajomości zaburzeń występujących w komórkowej sygnalizacji [12].

Te kilka powyższych przykładów pokazuje, że współczesna farmakoterapia w dużej mierze opiera się na wiedzy związanej z przekazywaniem sygnałów w komórce, w tym wiedzy wypływającej z badań nad budową i działaniem receptorów związanych z białkami G, najliczniejszej rodziny receptorów występujących w błonie plazmatycznej komórek. Znaczenie i waga tych badań wydają się zatem oczywiste.

Podsumowanie

Artykuł rozpoczyna przedstawienie sylwetki Paula Ehrlicha, który wprowadził pojęcie receptora jako miejsca w błonie plazmatycznej komórki, do którego łączą się leki, a kończy rozważanie nad rozwojem farmakoterapii jako efektu poznania struktury receptorów i mechanizmów działania na nie określonych lekarstw. A więc historia badań naukowych zatoczyła koło! Z przedstawionych badań wypływa też nauka głosząca, że nie należy zbytnio zrażać się niepowodzeniami, bo często to one wyznaczają właściwe kierunki i bywają motorem prowadzącym do najistotniejszych odkryć naukowych.

Bibliografia

1. Barańska J. (1994). Białka G – Nagroda Nobla 1994. Post. Biol. Kom., 21: 479–488.
2. Barańska J. (1997). Nobel dla białek G. W: Receptory, struktura, charakterystyka, funkcja. Nowak J.Z., Zawilska J. B. (red). PWN, Warszawa, 28–42.
3. Barańska J., Kłopocka W. (2004). Białka G – rola w przekazywaniu sygnałów. W: Szlaki przekazywania sygnałów komórkowych. Nalepa I. (red). XXI Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN., Mogilany, 17–27.
4. Bilski R., Kaulbersz J. (1987). Napoleon Cybulski, 1854–1919. Acta Physiol. Pol., 38: 74–90.
5. Dixon R.A., Kobilka B.K., Strader D.J., Benovic J.L., Dohlman H.G., Frielle T., Bolanowski M.A., Benett C.D., Rands E., Diehl R.,E., Mumford R.A., Slater E.E., Sigal I.S., Caron M.G., Lefkowitz R.J., Strader C.D. (1986). Cloning of the gene and cDNA for mammalian beta–adrenergic receptor and homology with rodopsin. Nature, 321: 75–79.
6. Hepler J.R., Gilman A.G. (1992). G proteins. TIBS, 17: 383–387.

7. Konarska L. (1995). Molekularne mechanizmy przekazywania sygnałów w komórce. PWN, Warszawa, 1–230.
8. Latek D., Modzelewska A., Trzaskowski B., Palczewski K., Filipek S. (201. G protein–coupled receptors – recent advances. Acta Biochem. Polon., 59, 515–529.
9. Lefkowitz R.J. (2000). The superfamily of heptahelical receptors. Nat. Cell. Biol., 2: E133–136.
10. May D.C., Ross E.M., Gilman A.G., Smigel M.D. (1985). Reconstruction of catecholamine–stimulated adenylate cyclase activity using three purified proteins. J. Biol. Chem., 260: 15829–15833.
11. Monod J., Wyman J., Changeux J.P. (1965). On the nature of allesteric transitions: A plausible model. J. Mol. Biol., 12: 88–118.
12. Nalepa I. (2003). Leki a przekaźnictwo wewnątrzkomórkowe. W: Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Kostowski W., Herman Z.S. (red), PZWL, Warszawa, 100–126.
13. Nalepa I., Vetulani J. (2004). Receptory adrenergiczne. W: Receptory i mechanizmy przekazywania sygnałów. Nowak J.Z., Zawilska J.B. (red), PWN, Warszawa, 245– 273.
14. Northup J.K., Sterweis P.C., Smigel M.D., Schleifer L.S., Ross E.M., Gilman A.G. (1980). Purification of the regulatory component of adenylate cyclase. Proc. Natl. Acad. Sci., 77: 6516–6520.
15. Nowak J.Z., Zawilska J.B. (1997). Receptory, struktura, charakterystyka, funkcja. PWN, Warszawa, 1–374.
16. Nowak J.Z., Zawilska J.B. (2004). Receptory i mechanizmy przekazywania sygnałów. PWN, Warszawa, 1–631.
17. Palczewski K., Kumasaka T., Hori T., Behnke C.A., Motoshima H., Fox B.A., Le Trong I., Teller D.C., Okada T., Stenkamp R.E., Yamamoto M., Miyano M. (2000). Crystal structure of rhodopsine: A G protein–coupled receptor. Science, 289: 739–745.
18. Rall T.W., Sutherland E.W., Berthet J. (1957). The relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase. Effect of epinephrine and glucagon on the reaction of phosphorylase in liver homogenates. J. Biol. Chem., 224: 463–475.
19. Rasmussen S.G.F., Choi H.J., Rosenbaum D.M., Kobilka T.S., Thian F.S., Edwards P.C., Burghammer M., Ratnala V.R.P., Sanishvili R., Fischetti R.F., Schertler G.F.X., Weis W.I., Kobilka B.K. (2007). Crystal structure of the human beta(2)adrenergic G protein–coupled receptor. Nature, 450,:383–387.
20. Rodbell M., Birnbaumer L., Pohl S.L., Kraus H.M.J. (1971). The glucagon–sensitive adenyl cyclase system in plasma membrane of rat liver. An obligatory role of guanyl nucleotides in glucagon action. J. Biol Chem., 246: 1877–1882.
21. Rodbell M. (1980). The role of hormone receptors and GTP–regulatory proteins in membrane transduction. Nature, 284: 17–22.
22. Rodbell M. (1992). The role of GTP–binding proteins in signal transduction: From the sublimely simple to the conceptually complex. Curr. Top. Cell Regul., 32: 1–47.
23. Ross E.M., Gilman A.G. (1977). Resolution of some components of adenylate cyclase necessary for catalytic activity. J. Biol. Chem., 252: 6966–6969.
24. Shorr R.G., Lefkowitz R.J., Caron M.G. (1981. Purification of the beta–adrenergic receptor. Identification of the hormone binding subunit. J. Biol. Chem., 256: 5820–5826.
25. Sutherland E.W., Robinson G.A. (1966). The role of cyclic–3',5'–AMP in response to catecholamines and other hormones. Pharmacol. Rev, 18: 145–161.

Prof. dr hab. Jolanta Barańska, biochemik, emerytowany profesor Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. E–mail: j.baranska@nencki.gov.pl

STO LAT – CZY NAPRAWDĘ WSZYSCY CHCEMY ŻYĆ TAK DŁUGO? CHOROBY NEURODEGENERACYJNE JAKO NIEODŁĄCZNY ELEMENT STARZENIA MÓZGU I PRÓBY POSZUKIWANIA EFEKTYWNYCH TERAPII



One hundred years – do we really all want to live that long? Neurodegenerative diseases as an inseparable element of brain aging and attempts in research towards effective therapies

Grzegorz Kreiner (Kraków)

Streszczenie

Wszyscy z nas chcieliby żyć długo, zdrowo i szczęśliwie. Niestety, nie zawsze jest to możliwe i – paradoksalnie – najpoważniejszym z zadań, jakie stoi przed współczesną medycyną jest nie tyle samo przedłużenie życia ludzkiego, co utrzymanie go we względnie dobrym zdrowiu do ostatnich dni. Jednym z największych zagrożeń dla dobrej kondycji umysłowej i fizycznej w podeszłym wieku są choroby neurodegeneracyjne, w znacznej większości o nieustalonej etiologii. Pomimo ogromnych wysiłków, gigantycznych funduszy i wielu lat badań zmierzających do zrozumienia molekularnych podstaw neurodegeneracji, postęp w tej dziedzinie nie wydaje się szczególnie spektakularny, biorąc pod uwagę aktualne możliwości terapeutyczne. Dostępne farmakoterapie ograniczają się do leczenia objawowego i nie są w stanie zahamować postępu choroby związanej z nieodwracalną utratą komórek nerwowych, a szans na znalezienie skutecznego sposobu leczenia przyczynowego jak na razie nie widać. Być może lepszą strategią okażą się badania prowadzone w kierunku neuroprotekcji i wykorzystania wciąż niezbyt dobrze poznanych, naturalnych mechanizmów obronnych organizmu, co przy rozwoju wczesnej diagnostyki pozwoliłoby na skuteczną prewencję.

Abstract

All of us would like to live a long, healthy and happy life. Unfortunately, this is not always possible and – paradoxically – the most serious of the tasks facing modern medicine is not so much to extend human life as to keep it in relatively good health until the last days. One of the biggest threats to good mental and physical condition in the elderly are neurodegenerative diseases, mostly of unknown etiology. Despite enormous efforts, giant funds and many years of research towards understanding the molecular basis of neurodegeneration, progress in this field does not seem particularly spectacular from the patient's point of view. Available pharmacotherapies are limited only to symptomatic treatment and are not able to stop the progression of the disease associated with irreversible loss of nerve cells and the chances of finding an effective method of treatment are not yet defined. Perhaps a better strategy would be the research focused on neuroprotection and enhancement of still not well understood, natural self-defense capacity of the organism.

Urodziny, tort, czasem coś mocniejszego. Wesoła atmosfera i tradycyjne życzenia poparte chóralnie odśpiewanym „*Sto lat*…”. Abstrakcyjna perspektywa w wieku, nawet dajmy na to lat 30, nad którą szybko przechodzimy do porządku dziennego zajmując się konsumpcją – najpierw tortu, a później w szerszym wymiarze dóbr, o które w codziennym życiu tak zabiegamy. Tymczasem lata mijają, a wraz z upływem czasu nasze ciało zaczyna nie nadążać za wciąż młodym duchem. Zaczynamy płacić za to, czego od niego wymagaliśmy – nieprzespane noce, gotowość do działania przez 24 godziny, 7 dni w tygodniu, toksyczne relacje w miejscu pracy, wszechobecny pośpiech i presja sukcesu, wciąż przesuwane terminy ukończenia pilnych zleceń. Mimo to, dzięki postępowi medycyny i – pomimo powszechnego narzekania – jednak dobrego dostępu do opieki zdrowotnej na wysokim poziomie w krajach tzw. bogatej Północy, żyjemy coraz dłużej,

a bariera 100 lat przestała być postrzegana jako coś nieosiągalnego. Paradoksalnie, obecnie mniejszym problemem jest, aby takiego wieku dożyć, natomiast coraz trudniej osiągnąć to przy dobrej kondycji umysłowej i fizycznej.

W filmie „Still Alice" z ust wykładowczyni uniwersyteckiej (oscarowa rola Julianne Moore), u której zdiagnozowano **chorobę Alzheimera**, pada zdanie „*wolałabym mieć raka*…" Jest w tym wiele prawdy: współcześnie nawet zaawansowane stadium choroby nowotworowej daje choć cień nadziei, jeśli nawet nie na pełne wyleczenie, to przynajmniej zatrzymanie jej progresji. W przypadku choroby Alzheimera na dzień dzisiejszy nadziei nie ma żadnej. Choroba ta odziera człowieka z godności jak żadna inna. Powoli tracimy wszystko, co zdobyliśmy z takim trudem przez lata: wspomnienia, doświadczenia, życiową mądrość, a osoby, które kochamy zostają kolejno i bezpowrotnie wymazywane z pamięci. Pozostaje tylko wegetacja ogólnie sprawnego ciała, choć pozbawionego możliwości kontroli nawet najprostszych czynności fizjologicznych, które upodabnia się do pielęgnowanej przez lata rośliny. I nic z tym nie można zrobić, poza początkowo farmakologicznym wzmacnianiem procesów kognitywnych, funkcjonowania pamięci, zdolności kojarzenia faktów – niestety, w mocno ograniczonym czasie. Druga co do częstości występowania choroba neurodegeneracyjna, **choroba Parkinsona**, jest również na dzień dzisiejszy nieuleczalna. Tym razem sytuacja jest odwrotna – wciąż sprawny umysł nie jest w stanie koordynować ruchów ciała i w efekcie cierpiąca na nią osoba nie potrafi wykonywać podstawowych czynności życiowych – zjeść obiadu, ubrać się czy pójść do sklepu.

Neurodegeneracja to proces nieubłagany: jak już się raz rozpocznie, jest nie do zatrzymania. Poszczególne etapy utraty neuronów i związane z nimi bezpośrednio objawy są wprawdzie dobrze opisane w fachowej literaturze medycznej, ale co z tego, skoro póki co, przynajmniej z punktu widzenia pacjenta, niewiele potrafimy z tą wiedzą zrobić. Na dorocznym, międzynarodowym zjeździe *Society for Neuroscience* w USA, na który przyjeżdża zawrotna liczba blisko 30 tys. naukowców z całego świata zajmujących się tylko sektorem neuronauk, prezentacje dotyczące najnowszych wyników badań nad chorobami neurodegeneracyjnymi stanowią całe bloki tematyczne z symultanicznymi wykładami podczas licznych sesji naukowych. Pomimo to, przełomu jak na razie nie widać, a problem staje się coraz bardziej palący. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) przewiduje, zakładając obecne tempo starzenia się społeczeństw, szczególnie w krajach wysokorozwiniętych, że już w 2050 roku na świecie będzie żyło ok. 100 mln ludzi ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera i 12 mln z chorobą Parkinsona.

Choroba Alzheimera – czy dzisiaj wiemy coś więcej?

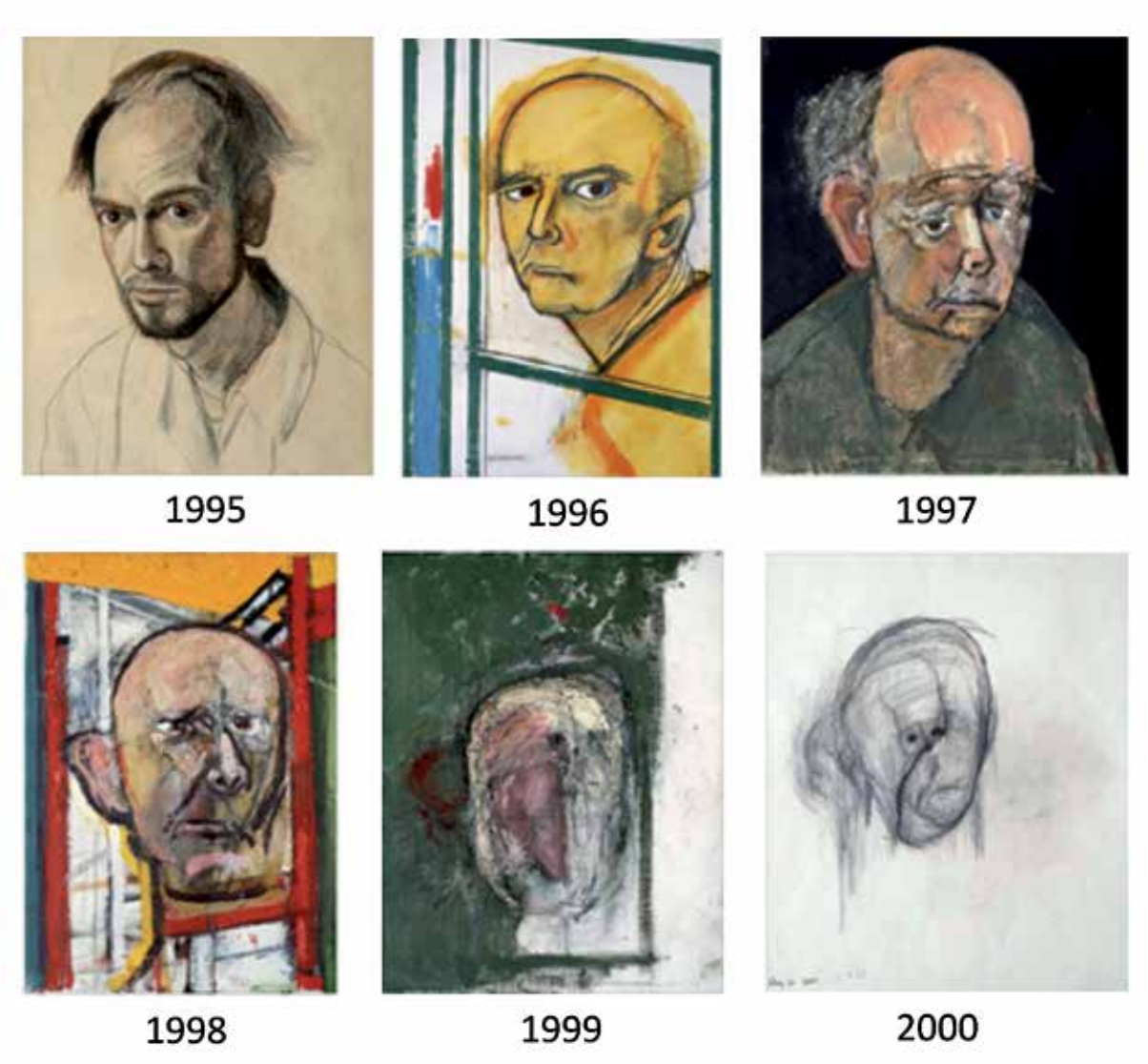
Choroba Alzheimera (*Alzheimer disease,* AD) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną charakteryzującą się atrofią mózgu, będącą bezpośrednią przyczyną upośledzenia funkcji poznawczych i zaniku pamięci. W 90% przypadków AD pozostaje chorobą idiopatyczną (o nieznanej przyczynie), istnieją jednak dwa czynniki, powszechnie postrzegane jako potencjalnie sprawcze: **płytki amyloidowe** i **splątki neurofibrylarne**. Płytki amyloidowe zawierają białko **beta-amyloidu (Aβ)**, formujące się w wyniku rozpadu białka będącego tzw. prekursorem (związkiem chemicznym poprzedzającym wytworzenie właściwej cząsteczki) amyloidu (ang. *amyloid precursor protein*, APP), którego jedna forma, beta-amyloid 42 (Aβ42), jest uważana za neurotoksyczną. Przyjmuje się – choć zdania na ten temat są podzielone – że podwyższone poziomy Aβ42 wraz ze wzrostem stosunku Aβ42/Aβ40 stanowią istotny czynnik ryzyka zachorowania na AD [18]. Splątki neurofibrylarne (ang. *neurofibrillary tangles*, NFT) to z kolei nieprawidłowe nagromadzenia **białka Tau** wewnątrz neuronów. Mimo to w obu przypadkach pozostaje kwestią dyskusyjną, czy występowanie złogów Aβ i NFT należy do rzeczywistego czynnika rozwoju patofizjologii AD, czy też jest zjawiskiem towarzyszącym procesowi neurodegeneracyjnemu. Szeroka praca poglądowa na temat tej choroby była przedstawiana wcześniej we *Wszechświecie* przez K. Ossowską w 2018 r [13].

Jak dotychczas zidentyfikowano trzy mutacje wywołujące tzw. rodzinne, dziedziczne genetycznie formy AD (*Familial Alzheimer Disease*, FAD) w trzech genach kodujących wspomniany już APP oraz białka presenilinę-1 (PS1) i presenilinę-2 (PS2). Mutacje te zostały odtworzone u myszy w modelach zwierzęcych i znacząco przyczyniły się do pomysłu na opracowanie tzw. **szczepionki beta-amyloidowej**, mającej na celu zapobieżenie akumulacji Aβ w tkance mózgowej i w efekcie powstrzymanie procesu chorobowego. Niestety, pomimo obiecujących wyników uzyskanych w modelach zwierzęcych, jak dotychczas żadna z prób klinicznych nie przyniosła efektu, choć może to być związane ze zbyt późnym wprowadzeniem szczepionki, która – jak można się spodziewać – będzie miała raczej działanie zapobiegawcze niż lecznicze. Ostateczną odpowiedź na pytanie co do sensu takiego podejścia przyniosą zapewne rezultaty eksperymentu prowadzonego od 2016 roku

w największej znanej rodzinie z FAD, mieszkającej w pobliżu Medellin w Kolumbii, z zastosowaniem crenezumabu (pasywna immunoterapia szczepionki anty-Aβ). Badania te są prowadzone po raz pierwszy na tak dużej grupie (cała rodzina liczy bowiem około 300 osób) i po raz pierwszy w formie terapii prewencyjnej u osób zagrożonych rodzinną formą AD, ale – co ważne – jeszcze przed wystąpieniem jakichkolwiek objawów [2].

Pojawia się w tym miejscu problem przełożenia potencjalnych pomysłów na terapię AD, z dość dużym powodzeniem ewaluowanych w modelach zwierzęcych, na ich zastosowanie kliniczne. Musimy mieć świadomość, że aktualnie wszystkie uznane transgeniczne modele AD opierają się na manipulacjach związanych z wywołaniem FAD, podczas gdy 90% AD pozostaje formą idiopatyczną. Niektórzy badacze postulują, że być może powinniśmy pójść o krok dalej, niż tylko sprawdzać kolejne sposoby na „leczenie myszy", poprzez proste zmniejszanie agregacji amyloidu lub białka Tau [7]. W istocie, badania związane z AD są zdominowane przez dwie frakcje, zwane żartobliwie „*baptystami*" i „*tauistami*", które zwierają swe szeregi w krytyce, nie dopuszczając do głosu innych hipotez. Warto podkreślić, że pomimo braku wiedzy o przyczynie innych niż genetyczne form AD, praktycznie wszystkie zwierzęce modele AD są konstruowane w oparciu o założenie, że akumulacja Aβ jest przyczyną AD. Tymczasem na dzień dzisiejszy, pomimo stworzenia wielu wariantów modeli opartych o różnych mutacje APP, nie ma istotnego przełomu w rozumieniu etiopatologii choroby.

Ponieważ ryzyko późnego wystąpienia AD wiąże się z występowaniem genu kodującego inne białko,



Ryc. 1. *Persistence of Memory* – William Utermohlen (1933 – 2007). U pochodzącego z Wielkiej Brytanii artysty zdiagnozowano w 1995 r. chorobę Alzheimera. Jego autoportrety, malowane w kolejnych latach wraz z postępującą progresją choroby, stanowią przejmujące świadectwo pacjenta cierpiącego na AD, dokumentujące stopniowy rozkład umysłu (*Pursuing the Ephemeral, Painting the Enduring: Alzheimer's and the Artwork of William Utermohlen*; http://digitalcommons.iwu.edu/utermohlen).

apolipoproteinę E4 (APOE4), stąd alternatywnym podejściem w badaniach nad AD było niedawno stworzenie myszy z nadmierną ekspresją APOE4, które – co warto podkreślić – nie wykazują akumulacji Aβ związanej z utratą neuronów i postępem fenotypu behawioralnego odzwierciedlającego AD, co sugeruje niezależną od Aβ rolę APOE4 [9]. Interesującą alternatywą w badaniach jest również kierunek zmierzający do poznania potencjalnie szkodliwej roli jonów wapnia [4], co wiąże się z możliwością zastosowania leków będących antagonistami receptora kanału wapniowego NMDA (np. memantyny). Inne, choć bardziej ogólnie postulowane przyczyny AD, obejmują przewlekłe stany zapalne, problemy naczyniowe, stres oksydacyjny, wzrost poziomu cholesterolu czy zaburzenia w metabolizmie glukozy. Najnowszym odkryciem, które niedawno przetoczyło się szerokim echem przez prasę, jest powiązanie AD z obecnością odpowiedzialnych za wywołanie paradontozy bakterii *Porphyromonas gingivalis*, choć z prowadzonych badań nie wynika jeszcze, że zachowanie higieny jamy ustnej może uchronić nas przed chorobą Alzheimera [8]. Niemniej nie zaszkodzi o to zadbać.

Choroba Parkinsona – czy dzisiaj wiemy coś więcej?

Choroba Parkinsona (*Parkinson's disease,* PD) charakteryzuje się postępującą utratą neuronów odpowiadających za produkcję istotnego neuroprzekaźnika, **dopaminy**, w rejonach mózgu zwanych istotą czarną (ang. *substantia nigra*, SN) oraz brzuszną części nakrywki (ang. *ventral tegmental area*, VTA). Brak dopaminy jest bezpośrednią przyczyną bradykinezji (spowolnienie ruchowe), sztywności mięśniowej i drżenia spoczynkowego, stanowiących najbardziej widoczne objawy choroby. Pozostałe objawy to problemy motoryczne, zaburzenie postawy i dysfunkcje układu autonomicznego, współwystępujące z pojawianiem się inkluzji białkowych, tzw. ciał Lewy'ego (*Lewy bodies*, LB) w obrębie neuronów. Prace poglądowe opisujące chorobę Parkinsona i badania nad możliwością jej leczenia przedstawiano we wcześniejszych numerach Wszechświata w roku 2016 [10] i w 2017 [12]. Aktualnie dostępne możliwości leczenia farmakologicznego PD opierają się wciąż na leczeniu objawowym. Tak na dobrą sprawę od pół wieku podstawowa i najbardziej skuteczna farmakoterapia – niestety tylko maskująca progresję choroby – sprowadza się do podawania leku będącego tzw. prekursorem dopaminy. Samej dopaminy podać pacjentowi nie można, bo nie przechodzi ona przez tzw. barierę krew-mózg. Przyjmowanie tego leku, związku o nazwie **L-DOPA (lewodopa)**, dla maksymalnej efektywności podawanego w skojarzeniu z lekami zapobiegającymi jego rozpadowi zanim dotrze on do mózgu, jest skuteczne tylko do pewnego czasu, dopóki w rejonie SN/VTA pozostanie jeszcze wystarczająca liczba neuronów produkujących dopaminę, a w rejonie tzw. jądra ogoniastego obecne są zakończenia dopaminowe, które z tego „doładowania" mogą skorzystać. Niestety, prędzej czy później, neurony te i ich zakończenia zginą, a leczenie straci sens. To tak jakby na budowie, choć dostarczamy regularnie cegły, zabrakło murarza. A ponieważ pierwsze objawy choroby Parkinsona pojawiają się dopiero w późnej fazie, kiedy neuronów dopaminowych pozostaje zaledwie ok. 20% z wyjściowej populacji, na skuteczne leczenie, nawet w formie objawowej, nie pozostaje zbyt wiele czasu.

Podobnie jak w przypadku AD, PD w ok. 90% pozostaje forma idiopatyczną. Spośród pozostałych 10% genetycznych form PD zidentyfikowano jak dotychczas 26 genów, w których mutacje odpowiadają za rodzinną formę PD. Zwykle w przypadkach dziedzicznych mutacji u ludzi choroba ujawnia się wcześniej, a jej progresja i przebieg jest szybszy. Mutacje te odtworzono zatem w wielu mysich modelach transgenicznych, jednak ku zaskoczeniu badaczy okazało się, że wiele z tych modeli charakteryzuje się jedynie stosunkowo łagodnymi zmianami, często bez wyraźnej utraty komórek dopaminowych [3]. Może to sugerować istnienie nieznanych mechanizmów kompensacyjnych, których zbadanie mogłoby się przyczynić nie tylko do lepszego zrozumienia, dlaczego choroby neurodegeneracyjne są zaburzeniami o powolnym rozwoju patologii, ale także dostarczyć potencjalnych celów dla nowych strategii farmakoterapii o charakterze prewencyjnym [11].

Interesującą teorią, która ostatnio przeżywa renesans, jest pomysł zaklasyfikowania choroby Parkinsona jako choroby prionowej w oparciu o wyniki wcześniejszych badań w modelach transgenicznych, w tym eksperyment wykazujący możliwość przenoszenia patologicznej alfa-synukleiny *in vivo* u myszy transgenicznych ze zmutowaną, ludzką formą tego białka [6]. Z kolei największą nadzieję na skuteczną terapię budzą aktualnie próby z podawaniem tzw. **czynników neurotroficznych** (substancji „odżywiających" neurony) [15], co nie wydaje się pozbawione szans w kontekście obalenia pokutującego przez cały XX wiek dogmatu wykluczającego możliwość odtwarzania się komórek nerwowych w ludzkim mózgu, ale droga do sukcesu jeszcze daleka.

Brak oczekiwanych rezultatów (w sensie wiernego odzwierciedlenia fenotypu) przy próbach odtworzenia ludzkich mutacji odpowiedzialnych za PD był

sygnałem, że warto rozszerzyć poszukiwania w innych kierunkach. Przykładem transgenicznego modelu parkinsonizmu nie związanego bezpośrednio z żadną ze znanych rodzinnych form PD są badane również w naszym zakładzie myszy pozbawione selektywnie w neuronach dopaminowych czynnika transkrypcyjnego TIF-IA (niezbędnego dla syntezy białek rybosomalnych, biorących udział w procesie translacji, czyli "przetłumaczenia" informacji genetycznej zawartej w DNA) [16]. Model ten charakteryzuje się nie tylko daleko idącą, selektywną degeneracją neuronów SN/VTA, bezpośrednio związaną z licznymi cechami PD na poziomie molekularnym, ale także pożądaną progresją utraty komórek ze zróżnicowaną kinetyką tego procesu w obrębie SN i VTA, podobnie jak to ma miejsce u ludzi. Neurodegeneracyjny fenotyp tych myszy jest związany z **upośledzeniem aktywności jąderka komórkowego**, którego rola – w świetle ostatnich doniesień – wykracza daleko poza regulowanie procesu syntezy rybosomalnego RNA i może mieć znaczenie w patologii nie tylko PD i AD, ale także innych, rzadziej spotykanych chorób neurodegeneracyjnych [14].

Być może pewnym błędem jest skupianie się w wielu badaniach podstawowych nad modelami zwierzęcymi, które mają na celu jak najwierniej odzwierciedlić ostatni etap choroby, polegający na utracie neuronów. Podejście to ma dwie zasadnicze wady. Po pierwsze, jak już wspomniano, niekoniecznie mutacja występująca u ludzi objawi się identycznymi cechami u gryzoni – myszy i szczurów laboratoryjnych. Po drugie większość z tych modeli zwierzęcych nie uwzględnia bardzo istotnej cechy chorób neurodegeneracyjnych, jaką jest powolna, systematyczna utrata komórek nerwowych. Podanie neurotoksyny, nawet bardzo selektywnej dla neuronów dopaminowych, jaką jest związek MPTP, powoduje ich nieodwracalne zniszczenie, zwykle w ciągu 48 godzin. Trzeba też pamiętać, że wywołana w ten sposób neurodegeneracja tak naprawdę ma niewiele wspólnego z PD. Jest to jedynie narzędzie, po zastosowaniu którego można badać mysz pozbawioną neuronów dopaminowych. I jeśli nawet w ten sposób wykazuje się efekty terapeutyczne związków chemicznych, które potencjalnie mogłyby stać się lekami, to trzeba pamiętać, że są to efekty chroniące przed działaniem neurotoksyny, nie przed chorobą Parkinsona.

Może zatem czas na zmianę myślenia w tej strategii? W 2004 roku pojawiła się publikacja niemieckiego patomorfologa, Heiko Braaka, który po przebadaniu dużej liczby materiału sekcyjnego pokazał, że neurodegeneracja w PD to nie tylko utrata neuronów dopaminowych, bezpośrednio odpowiadających za objawy. Zaobserwował on, że w rejonie tzw. **miejsca sinawego** liczba neuronów produkujących inny, bardzo istotny fizjologicznie neuroprzekaźnik, **noradrenalinę**, również znacznie spadała u osób z PD. Spadki w liczbie neuronów noradrenergicznych najprawdopodobniej nie przyczyniały się jednak do istotnych, zauważalnych dolegliwości u pacjentów. Braak wysnuł i opublikował hipotezę, iż PD może zaczynać się o wiele wcześniej, a układ noradrenergiczny jest prawdopodobnie atakowany wiele lat przed wystąpieniem pierwszych objawów związanych z utratą komórek odpowiedzialnych za produkcję dopaminy i w efekcie objawy schorzenia [5]. Znalazło to nawet potwierdzenie w kilku publikacjach eksperymentalnych, gdzie wykazano, że neurony dopaminowe są znacznie bardziej podatne na wspomnianą neurotoksynę MPTP (klasyczny, farmakologiczny model wywołania PD u zwierząt) u myszy potraktowanych wcześniej inną neurotoksyną, DSP4, celującą w układ noradrenergiczny. Ale mysz potraktowana dwoma neurotoksynami to kiepski model badawczy, bo tak naprawdę, pomijając problemy techniczne związane z brakiem selektywności DSP4, wywołane uszkodzenia są tak duże, że nie wiadomo, czego efekty w rezultacie badamy.

W naszych badaniach[1] postanowiliśmy iść dalej tropem nieco odłożonej na bok hipotezy Braaka i stworzyć model zwierzęcy w postaci myszy z wywołaną progresywną (postępującą w czasie) degeneracją **ośrodkowego układu noradrenergicznego** w rejonie miejsca sinawego, z którego wychodzą projekcje obejmujące zasięgiem niemal cały mózg. Przy czym nie interesuje nas – poza ogólną dokumentacją procesu – sam przebieg tej neurodegeneracji. Badamy w jaki sposób wpływa ona na układ dopaminowy – nie będący celem wywołanej mutacji. Czy będziemy mogli zobaczyć u takich myszy jakieś negatywne skutki w funkcjonowaniu neuronów dopaminowych? Być może prowadzące finalnie do neurodegeneracji, tak charakterystycznej dla choroby Parkinsona? Czy taka neurodegeneracja może zostać zapoczątkowana samoistnie, poprzez uszkodzenie innego układu neuroprzekaźnictwa, powiązanego z układem dopaminowym? Jeśli tak (a wstępne wyniki są dość obiecujące), byłby to model zupełnie zmieniający strategię poszukiwania możliwych farmakoterapii, tym razem nie polegających na leczeniu objawowym, kiedy utrata neuronów dopaminowych już wystąpiła, ale celujących w ich ochronę przed neurodegeneracją. Takie strategie nazywa się **neuroprotekcyjnymi**. A ponieważ wiemy, że w każdym organizmie istnieje szereg naturalnych mechanizmów neuroprotekcyjnych, być może udałoby

się je na tyle wzmocnić (podając odpowiednie leki), że uchroniłoby to komórki dopaminowe przed neurodegeneracją albo przynajmniej odsunęło ją w czasie. PD – poza nielicznymi, agresywnymi w przebiegu i wcześnie objawiającymi się klinicznie, dziedzicznymi formami – jest chorobą diagnozowaną zwykle w okolicy 60. roku życia i rozwija się na przestrzeni kilku, kilkunastu lat. Jeśli zatem pod wpływem leków działających na układ noradrenergiczny udałoby się przesunąć jej początek o, powiedzmy o 20–30 lat, to… cel byłby osiągnięty. Pacjenci zyskaliby zwyczajnie możliwość dożycia przysłowiowej „setki" w dobrym zdrowiu. Przynajmniej jeśli chodzi o chorobę Parkinsona.

Badania te mają również element pewnej uniwersalności. Istnieją teorie przemawiające za tym, że choć dane schorzenie neurodegeneracyjne objawia się zupełnie innymi cechami związanymi z rodzajem ginących neuronów, to mechanizmy prowadzące do wywołania bądź powstrzymania śmierci komórek mogą być uniwersalne i to nawet włączając te choroby neurodegeneracyjne, które mają podłoże wyłącznie genetyczne, jak w przypadku choroby Huntingtona. Wśród niektórych badaczy istnieje pogląd, że różne choroby neurodegeneracyjne mogą posiadać wspólne szlaki prowadzące do ostatecznej śmierci komórki. Postuluje się, że takie holistyczne podejście może przyczynić się do lepszego zrozumienia patofizjologii neurodegeneracji [1].

Pozostaje jeszcze pytanie, jak wywołać genetycznie neurodegenerację ograniczoną tylko i wyłącznie do miejsca sinawego, niewielkiego rejonu mózgu, który u myszy ma rozmiar nie większy od główki od szpilki? Z pomocą przychodzą nowoczesne metody inżynierii genetycznej, a konkretnie opisany zaledwie kilka lat temu przez Francuzkę Emanuelle Charpentier i Kanadyjkę Jennifer Doudna system tzw. „nożyc molekularnych" CRISPR/Cas9 [17]. Dzięki wykorzystaniu naturalnego mechanizmu obronnego bakterii możemy w oparciu o ten system zaprojektować konstrukt genetyczny, który praktycznie umożliwi wycięcie niemal dowolnego genu. W naszym przypadku jest to wspomniany wcześniej czynnik transkrypcyjny TIF-IA. Bez tej kluczowej cząsteczki komórki zginą na przestrzeni kilku tygodni. Problem jeszcze w tym, jak dokonać eliminacji określonych komórek, w tym przypadku noradrenergicznych, „nie ruszając" przy tym żadnych innych. To wymaga pewnej podstawowej znajomości biochemii: otóż w komórkach noradrenergicznych występuje unikatowy enzym, **beta-hydroksylaza dopaminowa** (ang. *dopamine beta-hydroxylase*, DBH). Wystarczy zatem tak zaprojektować nasze „molekularne nożyce", aby rozpoznawały one i wycinały białko znajdujące się wyłącznie w komórkach, gdzie znajduje się ten enzym. Nie wchodząc w skomplikowane szczegóły, jest to możliwe do zrobienia w warunkach laboratoryjnych. Pozostaje jeszcze ostatnia kwestia: komórki noradrenergiczne, zawierające DBH, nie znajdują się wyłącznie w miejscu sinawym, ale też w innych rejonach naszego ciała, choćby w nadnerczach. Ale i na to jest rada, wystarczy podać wirus, będący nośnikiem konstruktu genetycznego wywołującego mutację, bezpośrednio do miejsca sinawego przy pomocy tzw. stolika stereotaktycznego, przyrządu umożliwiającego wykonanie precyzyjnych iniekcji ultracienką igłą z dokładnością do ułamków milimetra. Dzięki temu możemy dokonać wprowadzenia konstruktu do pożądanego rejonu mózgu. Oczywiście, biologia to nie matematyka i nawet przy bardzo dokładnym wykonaniu iniekcji trudno o bezwzględną powtarzalność. Ale nawet jeśli dojdzie do „zarażenia" wirusem niepożądanych komórek w najbliższym sąsiedztwie, nie stanowi to problemu, ponieważ mutacja będzie aktywowana tylko i wyłącznie w komórkach zawierających DBH, a więc tylko w komórkach noradrenergicznych.

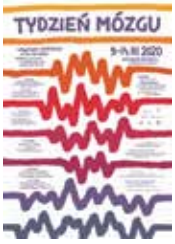
Olbrzymi postęp, jaki dokonał się we współczesnych metodach obrazowania mózgu, umożliwia wychwytywanie zmian neurodegeneracyjnych już bardzo wcześnie. Choć metody te nie są jeszcze stosowane w rutynowej, przesiewowej diagnostyce, być może taki czas wkrótce nastąpi. Równolegle prowadzone są intensywne poszukiwania wczesnych markerów chorób neurodegeneracyjnych, możliwych do zdiagnozowania z płynów ustrojowych. Rozwijany przez nas eksperymentalny model badawczy – w przypadku potwierdzenia zakładanej hipotezy – również może się do tego w przyszłości przyczynić. Gdyby tak się stało, będziemy posiadać model o wiele lepszy niż proste odwzorowanie utraty neuronów, wywołane przez czynniki mające niewiele wspólnego z postacią tzw. idiopatycznej (o nieznanym pochodzeniu) formy PD. Jest więc o co walczyć!

[1] projekt finansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki (grant Opus13 NCN2017/25/B/NZ7/02406)

Bibliografia

1. Ahmed RM, Devenney EM, Irish M, Ittner A, Naismith S, Ittner LM, Rohrer JD, Halliday GM, Eisen A, Hodges JR et al. (2016) Neuronal network disintegration: common pathways linking neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:1234-1241.
2. Barrera-Ocampo A, Lopera F. (2016) Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? *Colomb Med (Cali)* 47:203-212.
3. Blesa J, Przedborski S. (2014) Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat* 8:155.
4. Bojarski L, Herms J, Kuznicki J. (2008) Calcium dysregulation in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 52:621-633.
5. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318:121-134.
6. Brundin P, Melki R. (2017) Prying into the Prion Hypothesis for Parkinson's Disease. *J Neurosci* 37:9808-9818.
7. Franco R, Cedazo-Minguez A. (2014) Successful therapies for Alzheimer's disease: why so many in animal models and none in humans? *Front Pharmacol* 5:146.
8. Harding A, Robinson S, Crean S, Singhrao SK. (2017) Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and Progression of Alzheimer's Disease? *J Alzheimers Dis* 58:337-348.
9. Huang Y, Mahley RW. (2014) Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis* 72 Pt A:3-12.
10. Kosmowska B (2016) Zwierzęta transgeniczne i ich zastosowanie w badaniu choroby Parkinsona. Wszechświat, 117: 99-107.
11. Kreiner G. (2015) Compensatory mechanisms in genetic models of neurodegeneration: are the mice better than humans? *Front Cell Neurosci*, 9:56.
12. Ossowska K (2017) Zwierzęta laboratoryjne w służbie chorych na chorobę Parkinsona. Wszechświat 118: 187-200.
13. Ossowska K. (2018) Czy chorobę Alzheimera można wyleczyć. Wszechświat 119: 183-195.
14. Parlato R, Kreiner G. (2013) Nucleolar activity in neurodegenerative diseases: a missing piece of the puzzle? *J Mol Med* 91:541-547.
15. Poyhonen S, Er S, Domanskyi A, Airavaara M. (2019) Effects of Neurotrophic Factors in Glial Cells in the Central Nervous System: Expression and Properties in Neurodegeneration and Injury. *Front Physiol* 10:486.
16. Rieker C, Engblom D, Kreiner G, Domanskyi A, Schober A, Stotz S, Neumann M, Yuan X, Grummt I, Schutz G, Parlato R. (2011) Nucleolar disruption in dopaminergic neurons leads to oxidative damage and parkinsonism through repression of mammalian target of rapamycin signaling. *J Neurosci* 31:453-460.
17. Sander JD, Joung JK. (2014) CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nat Biotechnol* 32:347-355.
18. Selkoe DJ, Hardy J. (2016) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 8:595-608.

dr hab. n. med. Grzegorz Kreiner, Zakład Biochemii Mózgu, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, Kraków.
E-mail: kreiner@if-pan.krakow.pl



CZY DIETA I SUPLEMENTY MOGĄ WSPOMÓC PRACĘ MÓZGU?

Does diet and supplements improve brain function?

Joanna Chłopicka (Kraków)

Streszczenie

Odpowiednie odżywianie się jest istotne dla prawidłowego funkcjonowania całego organizmu człowieka, a szczególnie dla mózgu. Ewolucja spowodowała zwiększenie masy mózgu u człowieka, co stanowiło podstawę do osiągnięcia większych zdolności poznawczych, a było to możliwe dzięki wzrostowi ilości energii związanej ze spożywaniem produktów żywnościowych w większej ilości i o lepszym składzie. Badania na modelach zwierzęcych potwierdzają, że odpowiednie odżywianie się jest niezbędne dla rozwoju mózgu i do prawidłowego funkcjonowania wielu procesów związanych z działaniem układu nerwowego. Wiele składników diety, takich jak woda, kwasy tłuszczowe, witaminy i składniki mineralne, regulują wzrost, rozwój i różnicowanie się komórek układu nerwowego. Kwasy tłuszczowe, szczególnie wielonienasycone typu ω–3, wydają się być niezbędne do budowy i rozwoju mózgu już w okresie prenatalnym, a także w ciągu całego życia, odpowiadają za prawidłowe widzenie i opóźniają rozwój chorób neurodegeneracyjnych. Zaleca się dietę MIND, która jest połączeniem zaleceń diety śródziemnomorskiej i diety DASH *(ang. Dietary Approaches to Stop Hypertension)*, aby spowolnić procesy neurodegeneracyjne układu nerwowego.

Abstract

Food is essential for all functions of the body and this is especially true of the brain. The evolution of large human brain size has had important implications for the nutritional biology of us. Animal models have demonstrated the importance of adequate nutrition for the brain development and neurodevelopmental processes that occur rapidly during pregnancy and infancy, such as neuron proliferation and myelination. Many dietary factors like water, fatty acids, vitamins and elements play important roles in neuronal growth, development of synaptic processing of neural cell interaction, differentiation and growth of the nervous system. The essential fatty acids, particularly the n–3 long–chain polyunsaturated fatty acids, are important for brain development during both the fetal and postnatal period. Dietary omega 3 fatty acids is needed for the optimum functional maturation of the retina and visual cortex, also in mental development and slows down the development of Alzheimer's disease. The Mediterranean and DASH diets (MIND diet) have been shown to slow cognitive decline.

Wstęp

Masa mózgu człowieka zależy od wielu czynników, największe znaczenie mają jednak predyspozycje genetyczne, między innymi płeć i wzrost, ale istotnym wydaje się również odpowiednie odżywianie, zarówno w okresie prenatalnym, jak i dojrzewania. Autopsja 8 tysięcy zmarłych ludzi wykazała, że średnia masa mózgu dorosłego mężczyzny wynosi ok. 1336 gramów, a dorosłej kobiety 1198 gramów (ok. 2% średniej masy ciała). Ciężar mózgu zależy również od wzrostu i niezależnie od płci wzrasta średnio o około 3,7 grama na każdy cm. Po osiągnięciu wieku dojrzałego masa mózgu zmniejsza się rocznie o ok. 2,7 grama u mężczyzn i o ok. 2,2 gramów, a przez u kobiet [17]. Masa mózgu u noworodków stanowi około 10 % ich ciężaru i wynosi średnio 350 gramów przez 20 następnych lat wzrasta prawie czterokrotnie. W tym okresie w czasie procesu uczenia się zachodzi mielinizacja nerwów oraz syntetyzują się neuroprzekaźniki, dlatego prawidłowa dieta dziecka w tym czasie (zawierająca miedzy innymi odpowiednie tłuszcze, witaminy i składniki mineralne) jest istotnym czynnikiem rozwoju mózgu. W późniejszym życiu układ nerwowy człowieka zużywa, nawet w spoczynku, nieproporcjonalnie dużą w stosunku do innych układów ilość wytworzonej przez organizm energii, ponadto zużytkowuje około 20% całkowitej ilości

tlenu wykorzystywanego przez organizm człowieka. Neurony stanowią 10% wszystkich komórek mózgu i zużywają ok. 60% całkowitej podaży glukozy, która stanowi podstawowy substrat energetyczny dla neuronów, jest transportowana przez barierę krew–mózg z udziałem niezależnych od insuliny transporterów glukozy GLUT1.

Wykazano, że podczas ewolucji człowieka nastąpiło ponad trzykrotne zwiększenie wielkości mózgu w odniesieniu do całkowitej masy ciała, co stanowiło podstawę do osiągnięcia większych zdolności poznawczych, a było to możliwe dzięki wzrostowi ilości energii związanej z przyjmowaniem produktów spożywczych o lepszej jakości kalorycznej, a także z mniejszym zużytkowaniem energii związanym z osiadłym trybem życia. Mózg wykorzystuje codziennie aż 60% glukozy obecnej w krwi, co przekłada się na zużycie około 450 kcal. Większe zużycie energii przez mózg współczesnego człowieka, związane ze zmianą odżywiania, w znaczący sposób wpłynęło na plastyczność neuronów i na zwiększenie możliwości przetwarzania impulsów przez synapsy. Wydaje się, że był to główny czynnik wpływający na znaczny rozwój funkcji poznawczych człowieka. Neurony to bardzo wyspecjalizowane komórki, których główną rolą jest wytwarzanie różnic potencjału i przekazywanie impulsów elektrycznych do innych komórek [16].

Woda

Mózg składa się w 80% z wody, reszta to głównie substancje tłuszczowe, które stanowią ok. 60% suchej masy tego organu. Z tego powodu uznaje się, że te dwa składniki diety mają szczególne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. Wyniki wielu badań potwierdzają, że odpowiednie nawodnienie organizmu wpływa na funkcje mózgu, a szczególnie widoczne jest to u dzieci i ludzi starszych. Wraz ze zmniejszeniem objętości krwi spowodowanej odwodnieniem organizmu pogarszają się funkcje kognitywne (poznawcze), a także pamięć krótkotrwała i zdolność skupienia uwagi. Stężenia składników mineralnych wzrastają (wzrasta osmolalność osocza krwi) oraz podnosi się ciśnienie krwi. Zmiany te wpływają głównie na czynność nerek i serca, zmuszając organizm do oszczędzania ilości płynów, pojawia się również pragnienie wypicia wody. W jaki sposób mózg wywołuje to zjawisko? Mechanizm ten nie jest całkowicie wyjaśniony, stwierdzono, że w mózgu znajduje się struktura nazywana blaszką krańcową (*łac.lamina terminalis*), która dostarcza do podwzgórza informacje dotyczące objętości oraz ciśnienia krwi, a wyróżnia się tym, że część komórek należących do tej struktury nie podlega regulacji przez funkcje bariery krew–mózg. Świadczy to o ich bezpośredniej komunikacji z krwią. Komórki te stale monitorują parametry mówiące o stopniu nawodnienia organizmu, o stężeniu składników mineralnych (zwłaszcza sodu i potasu), które zmienia się pod wpływem jedzenia i picia. Mózg wytworzył mechanizmy pomagające w ocenie ilości wody, którą pijemy oraz naszego stopnia nawodnienia, wpływające na odczuwanie pragnienia picia wody. Należy wspomnieć, że nie tylko układ nerwowy wpływa na gospodarkę wodną organizmu człowieka, ale także układ hormonalny, a wyjaśnienie innych aspektów zachowania związanych z piciem wody wymaga badań, które prawdopodobnie będą prowadzone w najbliższych latach [34].

Nawet niewielkie odwodnienie organizmu wynoszące 1–2%, może poprzez osłabienie przewodzenia impulsów elektrycznych w układzie nerwowym wpływać na pogorszenie zdolności poznawczych, powodować ogólne zmęczenie i zaburzenia koncentracji uwagi lub wywoływać zmiany nastroju. Wyniki badań dotyczących wpływu nawodnienia organizmu człowieka na funkcjonowanie mózgu, przeprowadzone w ciągu ostatnich dziesięciu lat nie zawsze są spójne i powtarzalne. Łagodne odwodnienie w różny sposób wpływa na funkcjonowanie mózgu u zdrowych osób w zależności od wieku. Wraz z wiekiem obserwuje się zmniejszenie zawartości wody we wnętrzu komórek nerwowych, natomiast w przestrzeni międzykomórkowej ilość wody nie zmienia się znacząco. Ubytek wody w neuronach powoduje zmniejszenie objętości struktur mózgowych, wzrasta w nich stężenie białka, co ma wpływ na ich aktywność i na metabolizm, natomiast liczba komórek nerwowych w mózgu nie zmniejsza się istotnie wraz z wiekiem. Badane funkcje poznawcze, takie jak uwaga, pamięć i funkcje wykonawcze oraz wydajność organizmu, są upośledzone u lekko odwodnionych dzieci w wieku szkolnym. U nastolatków i osób dorosłych po łagodnym odwodnieniu nie stwierdzono znaczących zaburzeń poznawczych, ale zaobserwowano pogorszenie nastroju, senność i gorsze samopoczucie. Natomiast u osób w podeszłym wieku, podobnie jak u małych dzieci, łagodne odwodnienie pogarszało sprawność poznawczą. Dlaczego u nastolatków i u osób dorosłych nie obserwuje się takiego wpływu? Częściowo wyjaśniają to zjawisko wyniki badań aktywności neuronów u ludzi dojrzałych, którzy po odwodnieniu są w stanie utrzymać większy, tzw. nawykowy poziom wydajności poznawczej, co tłumaczy się większą sprawnością ich mózgów. Zdrowi dorośli w stanach odwodnienia

organizmu są w stanie utrzymać wysoki poziom funkcji kognitywnych kosztem wyższego poziomu zmęczenia i pogorszenia nastroju. Taki wpływ na nastrój spowodowany jest większą aktywnością neuronalną (tzw. kompensacja neuronalna), która powstaje w wyniku łagodnego odwodnienia, natomiast pogarsza inne, poza kognitywnymi, funkcje mózgu [27]. Badania wykonane w 2018 roku dotyczyły oceny wpływu ilości spożywanej wody przez zdrowe dorosłe kobiety na ich zdolności poznawcze i pamięć. Łagodne odwodnienie spowodowało zaburzenia pamięci wzrokowej oraz funkcji wykonawczych, które to uległy znaczącej poprawie po uzupełnieniu płynów. Autorzy badań zalecają dorosłym, zdrowym kobietom spożywanie wody w ilości 2,5 L dziennie [34]. W innym badaniu, w którym oceniano wpływ łagodnego odwodnienia na sprawność poznawczą i nastrój młodych mężczyzn, stwierdzono, że łagodne odwodnienie wywołało u nich niekorzystne zmiany w czujności i pamięci oraz spowodowało zwiększenie odczucia niepokoju i wzrost zmęczenia [13].

Kwasy tłuszczowe

Wpływ spożywania długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, w tym kwasów ω–3, na strukturę i funkcjonowanie mózgu jest w ostatnich latach szeroko badany. Szczególne znaczenie dla prawidłowego wzrostu i funkcjonowania tkanki nerwowej mają następujące kwasy tłuszczowe zawierające podwójne wiązania: dokozaheksaenowy (DHA), eikozapentaenowy (EPA), alfa–linolenowy (ALA). W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że zmniejszone spożycie tych kwasów tłuszczowych powoduje zaburzenia w rozwijającym się mózgu, w metabolizmie neuroprzekaźników oraz niekorzystnie wpływa na funkcje uczenia się młodych zwierząt. Ustalono, że spożywanie tego rodzaju kwasów tłuszczowych może być związane z większą aktywacją kory przedczołowej u dzieci, a także z większą objętością istoty szarej i integralnością istoty białej w mózgu u starszych ludzi. Suplementacja kwasami tłuszczowych ω–3 jest również korzystna w wielu zaburzeniach funkcjonowania mózgu, takich jak: depresja, choroba Alzheimera, schizofrenia czy w zespołach deficytu uwagi oraz nadpobudliwości i wydaje się być odpowiednim uzupełnieniem leczenia tych chorób [5]. Obserwuje się zależność pomiędzy niską zawartością DHA w pożywieniu kobiety w ciąży i karmiącej, a zwiększonym ryzykiem niedostatecznego rozwoju układu nerwowego u dziecka. Rozwijający się mózg, a zwłaszcza neurony hipokampa zużytkowują DHA, wprowadzając go do fosfolipidów błonowych, co powoduje efektywniejszą neurogenezę, synaptogenezę oraz polepszenie plastyczności synaptycznej, a to z kolei skutkuje większą zdolnością do uczenia się i wpływa na lepszą wydajność procesów związanych z pamięcią. U starszych ludzi kwasy tłuszczowe ω–3 odgrywają ważną rolę w zmniejszaniu stresu oksydacyjnego oraz jako czynnik przeciwzapalny przeciwdziałający degeneracji neuronów w starzejącym się lub uszkodzonym mózgu [18, 35].

W ewolucji człowieka skład diety się zmieniał, dieta w okresie paleolitu, kiedy wykształcał się profil genetyczny człowieka, zawierała kwasy ω–3 do ω–6 w stosunku ilościowym 1:1, dzisiejsza powszechnie stosowana w krajach rozwiniętych dieta (tzw. Western diet) charakteryzuje się zupełnie odmienną proporcją tych kwasów, wynoszącą 1:10 a nawet 1:20, co świadczy o tym, że współczesna dieta wykazuje niedobór kwasów ω–3, co prowadzi do zaburzeń w prawidłowym rozwoju układu nerwowego, ale także w zdrowiu psychicznym.

Badania na zwierzętach wykazały, że kwasy ω–3 mogą odgrywać znaczącą rolę w rozwoju poznawczym, a ich niedobór osłabia zdolność reagowania na bodźce, zmniejsza się też biosynteza katecholamin, plastyczność błon nerwowych oraz gęstość pęcherzyków synaptycznych w hipokampie, powodując osłabienie zdolności do uczenia się. Suplementacja kwasami ω–3 powodowała zwiększenie tzw. wydajności poznawczej, prawdopodobnie z powodu podwyższenia się poziomu acetylocholiny w hipokampie, przeciwzapalnego działania tych kwasów i zwiększenia stopnia neuroplastyczności komórek nerwowych, zauważa się też poprawę nastroju i stabilizację reakcji emocjonalnych. Długotrwały niedobór wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie może spowodować zmianę zachowania emocjonalnego, co tłumaczy się zmianami w morfologii neuronów i funkcjonowaniu hipokampa [20, 32]. Należy podkreślić, że kwasy ω–3 nie mogą być syntetyzowane przez organizm człowieka, dlatego wprowadzenie do diety ryb morskich i olejów bogatych w długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe jest korzystne dla funkcjonowania mózgu, poprawia się sprawność poznawcza, wykonawcza, stabilizuje się nastrój, poprawia się integralność mikrostrukturalna istoty białej i objętość istoty szarej w obszarach czołowych, skroniowych, ciemieniowych i limbicznych, zwiększa się metabolizm energetyczny w korze czołowej, hipokampie i podwzgórzu, spowalniają się również procesy wpływające na starzenie się mózgu [40]. Kwasy ω–3, ALA, EPA, DHA występują w takich produktach jak: łosoś, sardynki, pstrąg, szprot-

ki, tuńczyk, makrela, dorsz, śledź, fitoplankton, algi morskie, kawior, tran, krewetki, homary, zaś kwasy ω–6 [kwas linolowy (LA), kwas gamma–linolenowy (GLA), kwas arachidonowy (AA)] w: oleju z nasion wiesiołka, oleju z ogórecznika, oleju kukurydzianego, sojowego oraz w nasionach czarnej porzeczki. Niektórzy autorzy podają, że wystarczy spożywać ok 3 porcji ryb tygodniowo (1 porcja to ok. 150 gramów), aby zmniejszyć ryzyko rozwoju otępienia nawet o 50% [3].

Ostatnie badania udowodniły, że jedzenie ryb przynajmniej raz w tygodniu powiązane jest ze zwiększeniem ilości substancji szarej w mózgu – w hipokampie oraz w korze czołowej mózgu, co może być istotne w zapobieganiu i spowalnianiu rozwoju demencji i choroby Alzheimera. W suplementach diety dostępnych w Polsce, zawierających nienasycone kwasy tłuszczowe, możemy stwierdzić w różnych ilościach następujące oleje: z kryla, z mięśni sardynek i sardeli, lniany, z otrąb ryżowych.

Witaminy

Wiele związków lipofilowych wykazujących aktywność witaminy A (w tym karoteny) wpływa na prawidłowy przebieg neurogenezy. Są one niezbędne zarówno w okresie rozwoju człowieka, jaki i w utrzymywaniu normalnego funkcjonowania mózgu i zmysłów (wzrok, węch) przez całe życie. Również sprawność układu węchowego człowieka zależy od plastyczności neuronów, które też są zależne od właściwego stężenia witaminy A. Ponadto wykazano, że witamina ta odgrywa ważną rolę w prawidłowym przebiegu funkcji poznawczych i wykonawczych oraz w procesach zapamiętywania.

Kwas retinowy (należący do grupy związków wykazujących biologiczną aktywność witaminy A) pełni ważną rolę w podwzgórzu (w jądrze łukowatym (*łac. arcuate nucleus*)), który to obszar jest zaangażowany w utrzymywanie równowagi energetycznej organizmu człowieka poprzez wpływ na regulację zachowań związanych z pobieraniem pokarmu. Obszar ten odbiera informacje, głównie z rdzenia przedłużonego, dotyczące stężenia glukozy i innych składników we krwi, reguluje też cykl dobowy, co również ma wpływ na kontrolę przyjmowania pożywienia. Dodatkowo występują tam receptory hormonów peptydowych, na które oddziałują takie hormony jak leptyna i grelina, co także wpływa na regulację odczuwania głodu i sytości i powiązane z tym zachowania związane z przyjmowaniem pokarmu [26]. Witamina A i beta–karoten są ponadto silnymi przeciwutleniaczami, a stres oksydacyjny upośledza funkcje poznawcze, co jest szczególnie widoczne u ludzi starszych [25, 28].

Najnowsze badania dotyczą działania kwasu retinowego (w konfiguracji trans) i beta-karotenu, zaliczanych do witaminy A, na rozwój zaburzeń neurologicznych o charakterze autystycznym. Stwierdzono, że u osób, u których zdiagnozowano autyzm, stężenie oksytocyny (hormonu wydzielanego przez podwzgórze) w surowicy krwi jest niskie, niższe niż u ludzi zdrowych. Na modelach zwierzęcych zaobserwowano korzystne działanie zarówno kwasu retinowego, jak i beta-karotenu w zmniejszaniu objawów autyzmu. Wyniki badań potwierdziły korzystny wpływ tych dwóch związków na: zwiększenie stężenia oksytocyny, polepszenie komunikacji i interakcji społecznej oraz zwiększenie neuroplastyczności mózgu u zwierząt z wywołanym autyzmem. Te obserwacje wymagają jeszcze dalszych badań, ale już sugeruje się, aby noworodki z rodzin „predysponowanych do autyzmu" były suplementowane beta–karotenem, ponieważ ma on potencjalne działanie zmniejszające zachowania autystyczne [2].

Większość witamin z grupy B jest niezbędna, zarówno w czasie rozwoju mózgu, jak i dla prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego w późniejszym życiu. Niedobór tiaminy (witamina B_1) może prowadzić do utraty neuronów szczególnie w obszarze móżdżku, zmniejsza się też aktywność enzymów zależnych od działania tej witaminy, dlatego zwiększa się stres oksydacyjny powodując uszkodzenia mikrogleju sprzyjające rozwojowi chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroby Alzheimera i Parkinsona. Mózg jest bardzo podatny na niedobór tiaminy, której obecność jest warunkiem działania enzymów wytwarzających energię, w związku z tym niedożywienie związane z niedoborem tej witaminy może powodować szereg objawów neurologicznych i psychiatrycznych (splątanie, zaburzenie pamięci oraz rytmu snu), a nawet encefalopatię i ataksję. Okres półtrwania tiaminy wynosi około 9–18 dni, więc przy niedostatecznej jej podaży w diecie objawy niedoboru pojawiają się stosunkowo szybko [6].

Niedobór witaminy B_2 występuje rzadko, ale w przypadku dziedzicznego zaburzenia metabolizmu tej witaminy może wystąpić uszkodzenie mózgu, padaczka czy większa skłonność do rozwoju migreny i chorób neurodegeneracyjnych. Również odpowiednie stężenie dopaminy w układzie nerwowym jest zależne od współdziałania zarówno witaminy B_2 jak i B_6. Zaobserwowano, że witaminy te w odpowiednim stężeniu wpływają na zmniejszenie stresu oksydacyjnego w wielu obszarach mózgu i z tego powodu mogą spowolniać rozwój chorób neurodegeneracyjnych [33].

Niacyna (znana również jako witamina B_3 lub witamina PP) w ośrodkowym układzie nerwowym wykazuje działanie neuroprotekcyjne, wpływając zarówno na rozwój, jak i na wydłużenie czasu przeżycia neuronów. Opisano jej korzystne działanie w stanach demencji i depresji, w bólach głowy i w zaburzeniach psychicznych, zwłaszcza związanych ze stanami lękowymi. Odpowiednie stężenie niacyny chroni aksony przed zwyrodnieniem, ponieważ warunkuje prawidłowy metabolizm energetyczny, wpływając na funkcje mitochondriów i homeostazę wapnia w komórkach nerwowych. Zaobserwowano, że niacyna w odpowiednim stężeniu zmniejsza toksyczność amyloidu, przywraca prawidłową neurotransmisję i plastyczność synaptyczną u chorych w początkowym okresie choroby Alzheimera [14].

Cholina (witamina B_4) jest składnikiem niezbędnym do rozwoju mózgu dziecka już w okresie prenatalnym, jej niedobór zaburza prawidłowe funkcjonowanie mózgu, zwłaszcza obszaru hipokampa, powodując w późniejszym życiu zaburzenia poznawcze i deficyty pamięci. Odpowiedzialna jest także za wykształcenie i prawidłowy rozwój centralnego systemu nerwowego oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia wrodzonych wad cewy nerwowej, nawet w przypadku dostarczania niewystarczającej ilości kwasu foliowego z dietą u kobiet w ciąży. W układzie nerwowym spełnia głównie funkcje budulcowe, występując w fosfolipidach takich jak fosfatydylocholina, fosfatydyloetanoloamina i sfingomielina. Związki te budują błony komórkowe neuronów i wchodzą w skład osłonki mielinowej nerwów. Niezbędna jest również do produkcji neuroprzekaźnika acetylocholiny. Cholina i estry zawierające cholinę są obecne w wielu produktach spożywczych, takich jak jajka, wołowina, wątroba i warzywa.

Pirydoksyna (witamina B_6) odgrywa znaczącą rolę w układzie nerwowym, ponieważ enzymy niezbędne do produkcji neuroprzekaźników są zależne od obecności tej witaminy, co warunkuje prawidłowe funkcjonowanie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Chroni mózg przed niedokrwieniem, wykazuje działanie przeciwdrgawkowe i neuroprotekcyjne, korzystnie wpływa na łagodzenie objawów depresji. Nieodpowiednie stężenie fosforanu pirydoksalu (czynnego metabolitu pirydoksyny) w mózgu może powodować zaburzenia neurologiczne, szczególnie epilepsję. Niedobór pirydoksyny w okresie prenatalnym niekorzystnie wpływa zarówno na strukturę, jak i funkcje hipokampa, co może w późniejszym życiu powodować trwałe zaburzenia behawioralne i intelektualne [8, 10].

Kwas foliowy (witamina B_9–grupa folianów). Witamina ta uczestniczy między innymi w syntezie neuroprzekaźników. Niedobór kwasu foliowego powoduje wzrost stężenia w surowicy krwi pochodnej aminokwasowej homocysteiny. Jest to niekorzystny stan, ponieważ powoduje uszkodzenia śródbłonka naczyń, wywołuje stres oksydacyjny, uszkadza neurony i przez to przyczynia się do zaburzeń w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego, szczególnie do rozwoju depresji. Zaobserwowano, że niedobór tej witaminy odgrywa pewną rolę w mechanizmach powstawania zaburzeń lękowych, agresji i nadpobudliwości oraz zaburzeń nastroju [7]. U noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży zbyt mała ilość folianów w diecie powoduje: zaburzenia mielinizacji nerwów, opóźnienie rozwoju układu nerwowego, pogorszenie zdolności poznawczych, motorycznych i behawioralnych. U dorosłych osób z powodu niedoboru kwasu foliowego występują często zaburzenia neuropsychiatryczne, neuropatie obwodowe i depresja. U osób starszych zaobserwowano związek między niedoborem kwasu foliowego w organizmie a wzrostem stężenia homocysteiny, co przyczyniało się do szybszego starzenia się i do częstszego występowania udarów mózgu, demencji i choroby Alzheimera [30].

Kobalamina (witamina B_{12}) pełni ważną rolę w rozwoju i funkcjonowaniu mózgu. Jej niedobór jest często związany z wystąpieniem u ludzi objawów neuropsychiatrycznych, takich jak, pogorszenie funkcji poznawczych, psychoza czy napady agresji [31]. Neuropatia jest głównym objawem klinicznym niedoboru tej witaminy, pojawia się mrowienie i drętwienie kończyn, zaburzenia chodu, zaburzenia widzenia i demencja. Podwyższony poziom homocysteiny wiąże się nie tylko z niedoborem witaminy B_{12}, ale także z niedoborem kwasu foliowego. Stan ten powoduje uszkodzenie neuronów, zwiększa się wewnątrzkomórkowe stężenia wapnia, a to powoduje przyspieszenie procesów neurodegeneracyjnych. Niedobór witaminy B_{12}, szczególnie u dzieci, jest związany z częstszym występowaniem i zwiększonym nasileniem zaburzeń ze strony układu nerwowego, u dorosłych zaś może sprzyjać rozwojowi depresji, wywoływać padaczkę, demencję, schizofrenię i przyspieszać rozwój choroby Alzheimera [41]. U pacjentów ze schizofrenią zaobserwowano obniżone stężenia witaminy B_{12} w osoczu oraz zwiększone stężenia homocysteiny w porównaniu do zdrowych ludzi. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że wysoki poziom homocysteiny powoduje u nich uszkodzenie struktur hipokampa oraz zaburzenie funkcji naczyń krwionośnych, prowadząc do dys-

funkcji bariery krew–mózg [42].

Kwas L–askorbinowy (witamina C) pełni w organizmie przede wszystkim funkcję przeciwutleniającą, ale zaobserwowano, ze moduluje również aktywność synaptyczną i metabolizm neuronów w mózgu, a zaburzenia funkcji motorycznych i poznawczych były związane ze wzrostem stresu oksydacyjnego. Ponadto witamina ta wspomaga różnicowanie się neuronów w okresie dojrzewania, tworzenie mieliny i wpływa na prawidłową syntezę neuroprzekaźników. Stwierdzono istotny związek między stężeniem witaminy C w osoczu a wydajnością ludzi w realizacji zadań związanych z: koncentracją, pamięcią roboczą, szybkością decyzji, a także z czasem rozpoznawania obiektów, co potwierdziło hipotezę, że wysokie stężenie witaminy C w osoczu badanych osób jest związane z większymi sprawnościami poznawczymi w porównaniu do osób z niedoborem tej witaminy [23, 36]. Stwierdzono również, że witamina C może zapobiegać apoptozie komórek nerwowych indukowanej przez etanol, który wywołuje procesy zapalne w komórkach nerwowych i w konsekwencji ich neurodegenerację. Witamina C osłabia stres oksydacyjny spowodowany przez etanol, zapobiega zbyt dużej utracie neuronów, przeciwdziała więc toksycznemu wpływowi alkoholu na układ nerwowy [1]. Rola witaminy C w ośrodkowym układzie nerwowym polega na: ochronie neuronów przed stresem oksydacyjnym, łagodzeniu stanów zapalnych, regulacji metabolizmu neuroprzekaźników, wpływie na rozwój prawidłowej struktury neuronów. W ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci naukowcy zaobserwowali, że niedobór witaminy C może również prowadzić do upośledzenia funkcji motorycznych człowieka, a także do wywołania zaburzeń poznawczych i behawioralnych. Stwierdzono, że większe spożycie tej witaminy może mieć korzystny wpływ w takich chorobach jak depresja, schizofrenia i choroba Alzheimera [15].

Witamina D moduluje neurogenezę w rozwijającym się mózgu, reguluje uwalnianie neuroprzekaźników, a w dojrzałym mózgu wpływa na właściwe funkcjonowanie komórek nerwowych i gleju. Działa neuroprotekcyjne zwłaszcza w procesach starzenia się mózgu [9]. Zauważono, że niedobór witaminy D przyspiesza rozwój otępienia umysłu, prawdopodobnie spowodowany przez zwiększenie stężenia w mózgu peptydów wchodzących w skład amyloidu, zwiększa się również ryzyko rozwoju depresji, rozwijają się stan zapalny mikrogleju. Czynniki te niewątpliwie upośledzają prawidłowe funkcjonowanie mózgu i mogą prowadzić do rozwoju demencji, psychoz, a nawet autyzmu [11]. Wiele badań obserwacyjnych potwierdziło związek pomiędzy niskim spożyciem witaminy D (poniżej 1400 IU/ na tydzień), zwłaszcza u starszych ludzi, a większą częstotliwością występowania u nich demencji czy otępienia.

Tokoferole i tokotrienole (witamina E) uznawane są od wielu lat jako niezbędne związki wpływające na prawidłowe funkcjonowanie centralnego układu nerwowego, ponieważ warunkują prawidłową integralność błon komórek nerwowych. Natomiast nie poznano dokładnie mechanizmów transportu i regulacji stężenia tej witaminy w mózgu. Obserwuje się też zależność pomiędzy niskim stężeniem witaminy E w osoczu krwi ludzi a zwiększeniem u nich stopnia zaburzeń w funkcjonowaniu układu nerwowego, takich jak ataksja, choroba Alzheimera i choroba Parkinsona. Metaanaliza wyników uzyskanych ze 116 publikacji potwierdziła, że stężenia witaminy E w mózgach pacjentów z chorobą Alzheimera są znacznie niższe w porównaniu do zdrowych ludzi [21, 22].

Witamina K odgrywa podstawową rolę w procesach krzepnięcia krwi, ale wyniki badań ostatnich lat wskazują na to, że witamina K jest również niezbędna w utrzymywaniu prawidłowych funkcji układu nerwowego. W mózgu witamina ta bierze udział w syntezie sfingolipidów, ważnej klasy lipidów, które budują błony komórek mózgowych. Oprócz funkcji odpowiedzialnej za strukturę układu nerwowego, sfingolipidy biorą też udział w takich procesach jak: proliferacja, różnicowanie i starzenie się komórek nerwowych. Niedobór sfingolipidów w organizmie człowieka wiąże się z pogorszeniem funkcji poznawczych i przyspieszeniem rozwoju chorób o podłożu neurologicznym. Odkryto dwa specyficzne białka (Gas6 oraz S) zależne od witaminy K, których działanie jest ściśle związane z mózgiem. Wpływają one na prawidłową sygnalizację pomiędzy neuronami i w ten sposób zapobiegają upośledzeniu funkcji poznawczych. W ośrodkowym układzie nerwowym szczura już w okresie prenatalnym stężenie białka Gas6 (ang. *growth arrest-specific 6*, tj. czynnik wzrostu) jest wysokie u dorosłych zwierząt białko to występuje głównie w korze mózgowej, hipokampie, podwzgórzu oraz w móżdżku jego stężenie maleje wraz z wiekiem. Rola witaminy K w utrzymywaniu prawidłowych funkcji układu nerwowego u człowieka nie została jeszcze w pełni wyjaśniona, jednak coraz więcej obserwacji wskazuje na to, że ma znaczący wpływ na procesy kognitywne. Białko S ze względu na swoje działanie w procesie krzepnięcia krwi jako czynnik przeciwzakrzepowy może też wspierać mózgowy przepływ krwi i zwiększać dotlenienie mózgu [12, 39].

Wyniki metaanalizy wielu badań potwierdzają ist-

nienie zależności między niskimi stężeniami wielu witamin (A, B_{12}, C, E i kwasu foliowego) w osoczu krwi a większą skłonnością do rozwoju choroby Alzheimera w porównaniu do zdrowych ludzi, a pacjenci już dotknięci tą chorobą są dodatkowo narażeni na niedobory żywieniowe z powodu zaburzeń fizjologicznych i psychologicznych towarzyszących tej chorobie [38].

Składniki mineralne

Żelazo jest konieczne do niezakłóconego funkcjonowania mózgu, ponieważ zapewnia odpowiednie dotlenienie i wytwarzanie energii (za pośrednictwem cytochromów obecnych w łańcuchu oddechowym) w tkance mózgowej. Niedobór żelaza, szczególnie u kobiet, wiąże się z występowaniem apatii, depresji oraz szybkim męczeniem się. Jod również zapewnia energię do metabolizmu komórek mózgowych. Ograniczone dostarczanie jodu w diecie podczas ciąży wywołuje dysfunkcje mózgu u dzieci, prowadząc w skrajnych przypadkach do kretynizmu. Magnez odgrywa ważną rolę we wszystkich głównych szlakach metabolicznych oraz wpływa na gospodarkę energetyczną komórek nerwowych, a cynk bierze udział między innymi w procesach związanych z odczuwaniem smaku.

Badano wpływ jednorazowego spożycia preparatu multiwitaminowego zawierającego składniki mineralne na funkcjonalną aktywność mózgu podczas zadania wymagającego ciągłego zaangażowania uwagi. Już po podaniu pojedynczej dawki preparatu witaminowo mineralnego zaobserwowano pobudzenie obszarów przedczołowych mózgu, co wskazywało na zwiększenie aktywności w obszarach mózgu zaangażowanych w wykonywanie powierzonych zadań. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na możliwość korzystnego wpływu suplementacji witamin i składników mineralnych na metabolizm energetyczny i przepływ krwi w mózgu [19, 38].

Niedobór witamin i innych składników pożywienia został uznany za czynnik patogenny w przypadku deficytów neurologicznych i otępienia, a także uszkodzeń neuronalnych i zaburzeń psychicznych. Prawidłowo funkcjonujące błony komórkowe wpływają na sprawność działania bariery krew–mózg, która w zależności od zapotrzebowania centralnego układu nerwowego selektywnie transportuje i utrzymuje prawidłowe stężenie potrzebnych składników odżywczych.

Diety wpływające pozytywnie na funkcjonowanie mózgu

Dieta śródziemnomorska została uznana za dietę wpływającą pozytywnie na funkcje poznawcze i emocjonalne człowieka oraz na ograniczenie ryzyka rozwoju demencji, depresji, chorób neurodegeneracyjnych czy zaburzeń kognitywnych. Składniki tej diety przyczyniają się do utrzymania prawidłowej struktury układu nerwowego i regulowania funkcji mózgu. Zaobserwowano, że zdrowi ludzie (szczególnie starsi), którzy stosowali przez dłuższy czas (ok. 5 lat) taką dietę, charakteryzowali się większą całkowitą objętością mózgu, oraz mniejszym ubytkiem zarówno istoty szarej, jak i białej, w porównaniu do osób odżywiających się niezgodnie z zaleceniami żywieniowymi dla tej diety. Podstawowymi produktami zalecanymi do spożywania w diecie śródziemnomorskiej są: warzywa, owoce, orzechy i nasiona, rośliny strączkowe oraz oliwa, a także świeże ryby. Produkty te dostarczają do organizmu człowieka korzystnych dla mózgu kwasów tłuszczowych, przeciwutleniaczy, polifenoli, składników mineralnych (zwłaszcza potasu, magnezu), witamin i błonnika pokarmowego. Nie wyklucza się całkowicie, ale ogranicza spożywanie mięsa (zwłaszcza czerwonego) i produktów mlecznych oraz słodyczy, a w szczególności produktów wysoko przetworzonych [4, 29].

Dieta DASH (ang. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) początkowo była zalecana osobom mającym podwyższone ciśnienie krwi, gdyż uważano, że jej stosowanie zmniejsza ryzyko rozwoju chorób serca. Główne polecane produkty spożywcze w tej diecie to: warzywa, owoce, niskotłuszczowe produkty mleczne, produkty pełnoziarniste, drób, ryby i orzechy, zaleca się ograniczenie spożywania czerwonego mięsa, słodyczy, napojów zawierających cukier oraz produktów bogatych w tłuszcze nasycone i tłuszcze trans. Wykazano, że odżywianie się zgodnie ze wskazówkami żywieniowymi zawartymi w zaleceniach tych obu diet (mających wiele wspólnego), wpływało również korzystnie na funkcjonowanie mózgu [37].

Dieta MIND. W 2015 roku amerykańscy naukowcy pracujący w Chicago Rush University Medical Center, opierając się na głównych założeniach obu wcześniej przedstawionych diet, opracowali nową dietę, która szczególnie korzystnie wpływa na funkcjonowanie układu nerwowego, a zwłaszcza na funkcje mózgu i przede wszystkim spowalnia rozwój procesów neurodegeneracyjnych [43].

Dieta ta zalecana jest przede wszystkim zdrowym ludziom w średnim wieku. Odżywianie się zgodnie z zaleceniami diety MIND wspomaga pamięć, zmniejsza chroniczny stres, spowalnia rozwój procesów otępiennych i neurodegeneracyjnych.

W diecie tej zaleca się przede wszystkim spożywanie dużych ilości zielonych warzyw liściastych, pro-

duktów zbożowych pełnoziarnistych (przynajmniej 3 porcje w ciągu dnia) oraz owoców jagodowych. Ponadto do diety należy włączyć orzechy i nasiona, rośliny strączkowe, drób, ryby morskie i owoce morza, oliwę i olej rzepakowy nierafinowany, a także niewielką ilość czerwonego wina (120 ml dziennie). Z diety należy wykluczyć lub bardzo ograniczyć spożywanie: czerwonego mięsa i jego przetworów, masła i margaryny, żółtego sera, ciast i słodyczy, produktów smażonych i typu fast–food. Nasycone tłuszcze występują głównie w produktach mlecznych, tłustym mięsie i w niektórych olejach (olej kokosowy i palmowy). Tłuszcze trans opisywane jako „częściowo utwardzone oleje" znajdują się w takich produktach jak: kruche ciasteczka, wafelki, pączki, chipsy i w produktach smażonych. Opisano korzystny wpływ tej diety na poprawę funkcjonowania pamięci epizodycznej i roboczej oraz na pamięć semantyczną (odpowiedzialną za zapamiętywanie konkretnych faktów, wzorów i znaczeń słów), ponadto zwiększa zdolność do prawidłowego widzenia przestrzennego i polepsza szybkość percepcji [24, 43].

Suplementy diety zalecane dla układu nerwowego i mózgu możemy podzielić, w zależności od ich składu, na cztery podstawowe grupy: działające pobudzająco, tonizująco, odżywczo i przeciwneurodegeneracyjnie. Aktywność umysłową można pobudzić doraźnie przez składniki wpływające na poprawę krążenia, pobudzenie receptorów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, pobudzenie procesów związanych z metabolizmem neuroprzekaźników, a także długoterminowo przez wpływ na budowę błon neuronów, komórek glejowych, procesy mielinizacyjne poprzez działanie antyoksydacyjne i cytoprotekcyjne. Działanie psychoaktywne (pobudzające) będą wykazywać suplementy diety zawierające w swym składzie kofeinę, glukozę, taurynę i witaminy z grupy B. Tonizująco będą działać suplementy diety z magnezem, L–teaniną (L–teanina jest niebiałkowym aminokwasem występującym w liściach zielonej herbaty i w niektórych grzybach) ma działanie wyciszające i zmniejszające lęk), a działanie budulcowo-odżywcze dla komórek nerwowych wykażą preparaty z lecytyną, choliną i z kwasami tłuszczowymi.

Zainteresowanie wpływem odżywiania na poprawę funkcjonowania mózgu jest tak duże, że postuluje się utworzenie interdyscyplinarnej nauki badającej zależności miedzy chemią żywności a chemią mózgu i proponuje się aby nazwać ją neurobiologią żywieniową.

Bibliografia

1. Ahmad A., A Shah S., Badshah H., J Kim M., Ali T., H Yoon G., O Kim M. (2016). Neuroprotection by vitamin C against ethanol–induced neuroinflammation associated neurodegeneration in developing rat brain.CNS & Neurological Disorders–Drug Targets (Formerly Current Drug Targets–CNS & Neurological Disorders),15:360–370.
2. Avraham Y., Berry E. M., Donskoy M., Ahmad W. A., Vorobiev L., Albeck A., Mankuta D. (2019). Beta–carotene as a novel therapy for the treatment of "Autistic like behavior" in animal models of Autism. Behavioural brain research, 364:469–479.
3. Barak Y., Aizenberg D. (2010). Is dementia preventable? Focus on Alzheimer's disease. Expert review of neurotherapeutics,10:1689–1698.
4. Berti V., Walters M., Sterling J., Quin, C. G., Logue M., Andrews R., Isaacson R. S. (2018). Mediterranean diet and 3–year Alzheimer brain biomarker changes in middle–aged adults. Neurology, 90:e1789–e1798.
5. Bos D. J., van Montfort S. J., Oranj, B., Durston S., & Smeets P. A. (2016). Effects of omega–3 polyunsaturated fatty acids on human brain morphology and function: What is the evidence?. European Neuropsychopharmacology, 26:546–561.
6. Bubko I., Gruber B. M., Anuszewska E. L. (2015). Rola tiaminy w chorobach neurodegeneracyjnych. Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 69:12–20.
7. Cieślik E., Kościej A. (2012). Kwas foliowy–występowanie i znaczenie. Problemy Higieny i Epidemiologii. 93:1–7.
8. Clayton P. T. (2006). B 6–responsive disorders: a model of vitamin dependency. Journal of inherited metabolic disease, 29:317–326.
9. Cui X., Gooch H., Petty A., McGrath J. J.,Eyles D. (2017). Vitamin D and the brain: Genomic and non–genomic actions. Molecular and cellular endocrinology, 453:131–143.
10. Dakshinamurti K., Sharma, S. K., Geiger J. D. (2003). Neuroprotective actions of pyridoxine. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Proteins and Proteomics, 1647:225–229.

11. Eyles D., McGrath J. (2018). Vitamin D Brain Development and Function. In Vitamin D (pp. 563–581). Academic Press.
12. Ferland G. (2012). Vitamin K, an emerging nutrient in brain function. Biofactors, 38:151–157.
13. Ganio M. S., Armstrong L. E., Casa D. J., McDermott B. P., Lee E. C., Yamamoto L. M., Chevillotte E. (2011). Mild dehydration impairs cognitive performance and mood of men. British Journal of Nutrition, 106:1535–1543.
14. Gasperi V., Sibilano M., Savini I., Catani M. V. (2019). Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications. International journal of molecular sciences, 20:974.
15. Han Q. Q., Shen T. T., Wang F., Wu P. F., Chen J. G. (2018). Preventive and therapeutic potential of vitamin C in mental disorders. Current medical science, 38:1–10.
16. Harris J. J., Jolivet R., Attwell D. (2012). Synaptic energy use and supply. Neuron, 75:762–777.
17. Hartmann P., Ramseier A., Gudat, F., Mihatsch M. J.,Polasek W. (1994). Normal weight of the brain in adults in relation to age, sex, body height and weight. Der Pathologe, 15:165–170.
18. Innis S. M. (2008). Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. Brain research, 1237:35–43.
19. Kennedy D. O., Stevenson E. J., Jackson P. A., Dunn S., Wishart K., Bieri G., Forster J. (2016). Multivitamins and minerals modulate whole–body energy metabolism and cerebral blood–flow during cognitive task performance: a double–blind, randomised, placebo–controlled trial. Nutrition & metabolism. 13:11–18.
20. Larrieu T., Hilal M. L., Smedt–Peyrusse D., Sans, N., Layé S. (2016). Nutritional omega–3 deficiency alters glucocorticoid receptor–signaling pathway and neuronal morphology in regionally distinct brain structures associated with emotional deficits. Neural plasticity 10:20–16.
21. Lee P., Ulatowski L. M. (2019). Vitamin E: Mechanism of transport and regulation in the CNS. IUBMB life, 71:424–429.
22. Lloret A., Esteve D., Monllor P., Cervera–Ferri A.,(2019). The effectiveness of vitamin E treatment in Alzheimer's disease. International journal of molecular sciences, 20:879.
23. Moftah M. Z. (2018). Vitamin C as an antioxidant stabilizes the depressive brain. The egyptian journal of experimental biology (zoology), 14:33–40.
24. Morris M. C., Tangney C. C., Wang Y., Sacks F. M., Barnes L. L., Bennett D. A., Aggarwal N. T. (2015). MIND diet slows cognitive decline with aging. Alzheimer's & dementia, 11:1015–1022.
25. Olson C. R., & Mello C. V. (2012). Vitamin A and Brain Function. In Vitamin A and Carotenoids (pp. 516–531).
26. Pavlović D. M., Markišić M. Š., Pavlović A. M., Lačković M. M., & Božić M. M. (2014). Vitamin a and the nervous system. Archives of Biological Sciences, 66:1585–1590.
27. Pross N. (2017). Effects of dehydration on brain functioning: A life–span perspective. Annals of Nutrition and Metabolism, 70:30–36.
28. Scott T. M., Nelson P. T. (2013). Relationship between serum and brain carotenoids,–tocopherol, and retinol concentrations and cognitive performance in the oldest old from the Georgia Centenarian Study. Journal of aging research, 17:23–30.
29. Radd–Vagenas S., Duff S. L., Naismith S. L., Brew B. J., Flood V. M., Fiatarone Singh M. A. (2018). Effect of the Mediterranean diet on cognition and brain morphology and function: a systematic review of randomized controlled trials. The American journal of clinical nutrition, 107:389–404.
30. Reynolds E. H. (2002). Folic acid, ageing, depression, and dementia. BMJ. 324:1512–1515.
31. Reynolds, E. H. (2017). The risks of folic acid to the nervous system in vitamin B12 deficiency: rediscovered in the era of folic acid fortification policies. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 88:1097–1098.
32. Simopoulos A. P. (2011). Evolutionary aspects of diet: the omega–6/omega–3 ratio and the brain. Molecular neurobiology, 44:203–215.
33. Sinigaglia–Coimbra R., Lopes A. C., Coimbra C. G. (2011). Riboflavin deficiency, brain function, and health. In Handbook of Behavior, Food and Nutrition: pp. 2427–2449, Springer, New York, NY.
34. Stachenfeld N. S., Leone C. A., Mitchell E. S., Freese E., Harkness L. (2018). Water intake reverses dehydration associated impaired executive function in healthy young women. Physiology & behavior, 185:103–111.
35. Su H. M. (2010). Mechanisms of n–3 fatty acid–mediated development and maintenance of learning memory performance. The Journal of nutritional biochemistry, 21:364–373.

36. Travica N., Ried K., Sali A., Hudson I. L., Scholey A., Pipingas A. (2019). Plasma Vitamin C Concentrations and Cognitive Function: A Cross–Sectional Study. Frontiers in aging neuroscience, 11:72.
37. Vollmer, W. M., Sacks, F. M., Ard, J., Appel, L. J., Bray, G. A., Simons–Morton, D. G., Karanja, N. (2001). Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH–sodium trial. Annals of internal medicine,135:1019–1028.
38. White D. J., Camfield D. A., Maggini S., Pipingas A., Silberstein R., Stough C., Scholey A. (2017). The effect of a single dose of multivitamin and mineral combinations with and without guaraná on functional brain activity during a continuous performance task. Nutritional neuroscience. 20: 8–22.
39. Wilde M. C., Vellas B., Girault E., Yavuz A. C., Sijben J. W. (2017). Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta–analyses. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, 3:416–431.
40. Witte A. V., Kerti L., Hermannstädter H. M., Fiebach J. B., Schreiber S. J., Schuchardt J. P., Flöel A. (2014). Long–chain omega–3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. Cerebral cortex, 24:3059–3068.
41. Zhang Y., Hodgson N. W., Trivedi M. S., Abdolmaleky H. M., Fournier M., Cuenod M., Deth R. C. (2016). Decreased brain levels of vitamin B12 in aging, autism and schizophrenia. PloS one, 11:23–29.
42. Zimmerman C. A., Leib D. E., Knight Z. A. (2017). Neural circuits underlying thirst and fluid homeostasis. Nature Reviews Neuroscience, 18:459.
43. www.journals.lww.com/colipidology/Citation/2016/06000/Association of the MIND diet with cognition.

Joanna Chłopicka, Zakład Bromatologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków. E–mail: joanna.chlopicka@uj.edu.pl

KOMÓRKI MACIERZYSTE W NAPRAWIE URAZÓW RDZENIA KRĘGOWEGO – AKTUALNY STAN WIEDZY



Małgorzata Zawadzka, Anna Kwaśniewska, Krzysztof Miazga, Urszula Sławińska (Warszawa)

Streszczenie

Urazy rdzenia kręgowego bardzo często prowadzą do nieodwracalnych dysfunkcji ruchowych, paraliżu, zniesienia czucia, zakłócenia czynności układów oddechowego, krążenia i trawiennego oraz wielu zespołów bólowych. Zapobieganie następstwom urazów rdzenia jest wciąż wielkim wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Oczekuje się, że nowoczesne strategie terapeutyczne powinny być skierowane z jednej strony na hamowanie reakcji zapalnej oraz śmierci komórek nerwowych, a z drugiej w kierunku wspomagania regeneracji aksonów, procesu remielinizacji oraz odbudowy i aktywacji sieci neuralnych rdzenia kręgowego poniżej miejsca uszkodzenia. Wyniki badań nad wykorzystaniem przeszczepów komórek o różnym pochodzeniu i potencjale regeneracyjnym, prowadzonych na wystandaryzowanych modelach zwierzęcych, pokazują ich dużą efektywność w rekonstrukcji rdzenia i promowaniu odzyskiwania utraconych funkcji.

Abstract

Spinal cord injuries very often lead to irreversible motor dysfunctions, paralysis, sensory abolition, disruption of the functions of the respiratory, circulatory and digestive systems, and many pain syndromes. Preventing these traumatic consequences of spinal cord injuries is still a great challenge for modern medicine. It is expected that modern therapeutic strategies should be focused on inhibition of inflammatory response and death of neurons on the one hand, and towards supporting axonal regeneration, remyelination as well as

reconstruction and activation of the neural networks below the lesion site on the other hand. The results of recent studies on experimental therapies employing transplantation of cells of various origins and regenerative potential, carried out on highly standardized animal models, show their high efficiency in spinal cord reconstruction and promoting the recovery of lost functions.

Uszkodzenie rdzenia kręgowego (ang. *spinal cord injury*, SCI) jest silnie traumatycznym urazem neurologicznym, który prowadzi do wielu zaburzeń, takich jak: dysfunkcje ruchowe, paraliż, zniesienie czucia, zakłócenie czynności układów oddechowego, krążenia i trawiennego oraz wielu zespołów bólowych. Zapobieganie skutkom uszkodzenia rdzenia kręgowego jest jednocześnie jednym z wyzwań dla współczesnej medycyny, ponieważ pomimo znacznego postępu nauki, jedyną formą leczenia, jaką można obecnie zaproponować pacjentom, jest rehabilitacja.

Rdzeń kręgowy jest częścią ośrodkowego układu nerwowego, a jego rolą jest przewodzenie bodźców nerwowych między mózgiem a resztą ciała. Uszkodzony rdzeń kręgowy, w przeciwieństwie do innych części ciała czy narządów, nie regeneruje się samoistnie – organizm nie potrafi odtworzyć przerwanych włókien nerwowych, co w konsekwencji prowadzi do trwałego inwalidztwa. Połowa wszystkich uszkodzeń kręgosłupa przypada na część szyjną i w 50% z nich dochodzi do porażenia czterech kończyn (tetraplegii), złamania części lędźwiowej skutkują w 50% powikłaniami w postaci porażeń kończyn dolnych (paraplegii). Jednak najniebezpieczniejsze dla rdzenia kręgowego są urazy w części piersiowej, które aż w 70% powodują rozległe deficyty neurologiczne. Całkowite uszkodzenie rdzenia skutkuje zniesieniem wszystkich rodzajów czucia (powierzchownego, głębokiego, bólu i temperatury) i paraliżem wszystkich grup mięśniowych poniżej miejsca urazu.

Według statystyk Światowej Organizacji Zdrowia (ang. WHO), każdego roku średnio 350 tysięcy osób na świecie doznaje mniejszego lub większego uszkodzenia rdzenia kręgowego. W ok. 90% przypadków uraz rdzenia jest następstwem wypadku komunikacyjnego lub aktu przemocy, a zaledwie 10% jest efektem przewlekłych chorób bądź zmian zwyrodnieniowych. Globalny wskaźnik częstości urazu rdzenia kręgowego szacuje się na 23 przypadki na milion osób (tj. 180 tys. przypadków rocznie) i jest związany głównie z rozwojem przemysłu motoryzacyjnego. Najwięcej, bo ok. 54 przypadków na milion osób, tj. 17 tys. nowych przypadków rocznie, odnotowuje się w Stanach Zjednoczonych. W Polsce nie podaje się dokładnej liczby urazów kręgosłupa i rdzenia kręgowego, szacunkowe dane mówią o 600–700 przypadków rocznie. Średnio przyjmuje się, że jest to 25–35 osób na 1 milion populacji. 5–6 razy częściej niż kobiety urazów tego typu doznają mężczyźni i w 90% są to osoby poniżej 40. roku życia. Najczęstszą przyczyną takich zdarzeń są wypadki komunikacyjne (samochodowe, motocyklowe, potrącenia pieszych i rowerzystów), następną grupę pod względem liczebności stanowią upadki z wysokości.

Zmiany patologiczne zachodzące w rdzeniu kręgowym po mechanicznym urazie

Uraz powoduje szereg zmian patologicznych w rdzeniu kręgowym. Mechaniczne uszkodzenie tkanki nerwowej prowadzi do zniszczenia włókien nerwowych i naczyń krwionośnych biegnących wzdłuż rdzenia kręgowego, a także do uszkodzenia komórek nerwowych i glejowych. Z uszkodzonych komórek nerwowych do przestrzeni pozakomórkowej w sposób niekontrolowany uwalniany jest neuroprzekaźnik – glutaminian. Patologicznie wysokie stężenie glutaminianu powoduje przedłużoną depolaryzację kolejnych neuronów i prowadzi do ich śmierci. Uwalnianie dużych ilości glutaminianu do przestrzeni pozakomórkowej niszczy również oligodendrocyty (komórki wytwarzające osłonkę mielinową wokół aksonów), co powoduje demielinizację, a następnie degenerację pozbawianych osłonki aksonów. Kaskada patologicznych procesów prowadzi ponadto do wtórnych uszkodzeń, które są następstwem zmian w pozakomórkowym stężeniu jonów potasu, sodu i wapnia oraz rozwoju reakcji zapalnej [7]. Niedokrwienie tkanek i niedotlenienie komórek spowodowane uszkodzeniem naczyń krwionośnych prowadzi do zaburzeń metabolizmu komórkowego i zwiększonej produkcji wolnych rodników. Wszystkie te zmiany przyczyniają się do dalszej śmierci komórek na drodze martwicy lub apoptozy i dodatkowo zwiększają rozmiar uszkodzenia spowodowanego pierwotnym urazem. Wkrótce po urazie rdzenia kręgowego w miejscu uszkodzenia tkanki powstaje blizna glejowa zawierająca reaktywne astrocyty, a także fibroblasty i tkankę łączną. Blizna glejowa wspiera odbudowę bariery krew–rdzeń kręgowy i chroni

zdrową, nienaruszoną tkankę rdzenia. Z drugiej jednak strony blizna stanowi fizyczną i molekularną barierę dla regeneracji włókien nerwowych [28]. Komórki tworzące bliznę glejową produkują i uwalniają wiele substancji, takich jak proteoglikany, białko Nogo–A lub MAG (glikoproteina związana z mieliną), które mogą aktywować liczne receptory zlokalizowane na komórkach nerwowych, co prowadzi do aktywacji szlaku RhoA/ROCK, który powoduje niekorzystne zmiany w komórce, w tym rozpad cytoszkieletu stożka wzrostu aksonu [14].

Strategie terapeutyczne w leczeniu skutków urazów rdzenia kręgowego

Ze względu na bardzo ograniczoną skuteczność tradycyjnych strategii terapeutycznych w leczeniu skutków urazu rdzenia kręgowego wciąż poszukuje się nowych rozwiązań. Zapobieganie i/lub potencjalne, odwracanie skutków patologicznych zmian zachodzących w uszkodzonym rdzeniu jest celem prowadzonych obecnie na szeroką skalę badań naukowych nastawionych na opracowanie nowych strategii leczenia skutków SCI. W perspektywie terapeutycznej strategie takie powinny być skierowane z jednej strony w kierunku hamowania reakcji zapalnej oraz śmierci komórek nerwowych, a z drugiej w kierunku wspomagania regeneracji aksonów, procesu remielinizacji oraz odbudowy i aktywacji sieci neuralnych rdzenia kręgowego poniżej miejsca uszkodzenia. Gwałtowny rozwój biotechnologii, biologii molekularnej i komórkowej spowodował, że obecnie coraz więcej nadziei pokłada się w stosowaniu terapii komórkowych.

Na świecie stale prowadzone są liczne prace eksperymentalne mające na celu testowanie skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnego zastosowania w terapii SCI wielu różnych rodzajów komórek z użyciem ściśle wystandaryzowanych modeli zwierzęcych. Testuje się przydatność i mechanizmy działania m.in. w pełni zróżnicowanych komórek Schwanna [18], komórek nabłonka węchowego [22,31,33], neuronów [12] oraz komórek macierzystych, w tym: neuronalnych komórek macierzystych (NSC) [35], mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC), komórek macierzystych miazgi zęba itd. Przeważnie komórki przeszczepia się bezpośrednio do uszkodzonego rdzenia kręgowego, bardzo często w rusztowaniach zawierających różne substancje ułatwiające przeżycie przeszczepionych komórek. Próbuje się również podawać komórki macierzyste dożylnie. Jednak te metody aplikacji mają pewne wady, takie jak konieczność poważnej interwencji chirurgicznej czy niebezpieczeństwo wystąpienia zatorowości mózgowej po dożylnym podaniu zawiesiny komórkowej, dlatego poszukiwane są bardziej precyzyjne metody dostarczania komórek do miejsca uszkodzenia. Jedną z najbardziej nowatorskich koncepcji jest wykorzystanie opisanych ostatnio struktur, nanobotów, które są zdolne do dostarczania komórki dokładnie do miejsca uszkodzenia [8]. Aby uniknąć niedogodności związanych z podawaniem całych komórek, takich jak: niski wskaźnik przeżycia spowodowany niedokrwieniem, niekontrolowane różnicowanie komórek, odrzucenie przeszczepu przez organizm gospodarza i tworzenie nowotworów, podejmowane są również próby zastosowania pęcherzyków pozakomórkowych, naturalnie produkowanych przez komórki w celu komunikowania się z innymi komórkami. Jedną z ich form są egzosomy, rodzaj pęcherzyków o wielkości 50–100 nm, które są uwalniane z komórek w różnych procesach patologicznych zachodzących w organizmie. Pęcherzyki mogą dostarczać wiele substancji (takich jak regulujące ekspresję genów miRNA i białka) bezpośrednio do komórek i wpływać na ich aktywność. Dożylne podanie egzosomów pochodzących ze zmodyfikowanych komórek macierzystych zawierających regulatorowe mikroRNA u szczurów po kompresji rdzenia kręgowego prowadzi do zwiększenia regeneracji aksonów i poprawy zdolności poruszania się badanych zwierząt [15].

W dalszej części artykułu omówione zostaną wybrane wyniki badań prowadzonych z wykorzystaniem odpowiednich modeli zwierzęcych (najczęściej gryzoni), nakierowanych na zbadanie możliwości stosowania komórek macierzystych i komórek z nich uzyskanych podczas różnicowania *in vitro* w leczeniu SCI w aspekcie przeciwdziałania niekorzystnym zmianom w uszkodzonym rdzeniu kręgowym.

Hamowanie reakcji zapalnej następującej po uszkodzeniu rdzenia kręgowego

Zapalenie jest naturalną odpowiedzią układu odpornościowego na uraz, prowadzącą do usunięcia uszkodzonej tkanki, jej naprawy, a ostatecznie do przywrócenia i utrzymania homeostazy organizmu. Pierwszą reakcją immunologiczną po SCI jest aktywacja rezydujących w tkance komórek glejowych – mikrogleju i astrocytów, produkujących i uwalniających do mikrośrodowiska uszkodzenia liczne cytokiny prozapalne, co prowadzi do aktywacji obwodowych komórek odpornościowych (neutrofile, makrofagi, limfocyty T i B). Rozwijający się stan zapalny zwykle przyczynia się do powstawania wtórnych uszkodzeń. Aktywacja komórek glejowych

powoduje bowiem uwalnianie proteaz, reaktywnych form tlenu i enzymów lizosomalnych, tym samym nasilając szkodzenie. Ta szkodliwa odpowiedź zapalna skutkuje osłabieniem możliwości regeneracyjnych aksonów, demielinizacją, śmiercią komórek nerwowych i ostatecznie dalszą utratą funkcji.

Jedną z potencjalnych strategii terapii komórkowych w leczeniu skutków SCI jest próba modulowania odpowiedzi zapalnej mikrogleju i monocytów [13]. Po uszkodzeniu mikroglej i monocyty krwi obwodowej infiltrują miejsce uszkodzenia i przekształcają się w makrofagi. Mikroglej i makrofagi wczesnego typu (M1) działają prozapalnie. Rolą makrofagów M1 jest usuwanie resztek tkanki i drobnoustrojów z miejsca uszkodzenia. W późniejszych etapach odpowiedzi tkanki na uszkodzenie pojawiają się makrofagi typu przeciwzapalnego (M2), które wspierają przemodelowanie tkanek i ich naprawę. Te fazy aktywacji makrofagów są zaburzone po SCI, co odzwierciedla m.in. podwyższone stężenie markerów prozapalnych typu M1 [7]. Dlatego prowadzi się badania nad przekierowaniem aktywacji makrofagów w kierunku fenotypu M2 poprzez przeszczepy komórek macierzystych. Wykazano, że przeszczepianie mezenchymalnych komórek macierzystych prowadzi do zwiększenia liczby makrofagów typu M2 i obniżenia liczby makrofagów typu M1 u szczurów [20]. Natomiast neuralne komórki prekursorowe przeszczepione w przewlekłych stadiach SCI u szczurów i myszy powodują obniżenie poziomu M1 bez znaczącego wpływu na aktywność makrofagów M2 [23]. Podobnie zastosowanie pęcherzyków komórkowych pochodzących z neuralnych komórek macierzystych powoduje zmniejszenie aktywacji mikrogleju i zmniejszone wytwarzanie cytokin prozapalnych: TNF–α, IL–1β i IL–6 [25]. Przeszczepienie komórek macierzystych moduluje profil odpowiedzi zapalnej nie tylko makrofagów, ale także innych rodzajów komórek układu odpornościowego. Wykazano, że przeszczep neuronalnych komórek macierzystych powoduje wzrost produkcji limfocytów T, przy zmniejszonej ilości limfocytów B i neutrofili u myszy z SCI [2]. Odpowiedź zapalną można również modulować poprzez zahamowanie efektu kaskadowej produkcji cytokin prozapalnych przez reaktywne astrocyty w wyniku przeszczepu mezenchymalnych komórek macierzystych i neuralnych komórek prekursorowych [23,32].

Wspieranie regeneracji aksonów

Zwykle podczas silnego urazu siły mechaniczne działające na kręgosłup powodują zmiażdżenie lub rozerwanie tkanki nerwowej, co skutkuje między innymi przerwaniem ciągłości włókien nerwowych biegnących wzdłuż rdzenia kręgowego, a następnie ich postępującą dezintegracją, demielinizacją, a w konsekwencji zanikiem wielu komórek nerwowych. Ponadto uszkodzenie tkanki nerwowej z powodu rozwoju reakcji zapalnej i powstawania blizny glejowej stwarza niekorzystne środowisko dla odrostu i regeneracji uszkodzonych aksonów. W związku z powyższym prowadzone są intensywne badania nad mechanizmami zwiększania regeneracji aksonów po SCI, oparte z jednej strony na zapobieganiu i usuwaniu istniejącej blizny glejowej, która stanowi mechaniczną i molekularną barierę dla jego regeneracji, a z drugiej strony zapewnieniu optymalnego środowiska dla wzrostu i regeneracji aksonów.

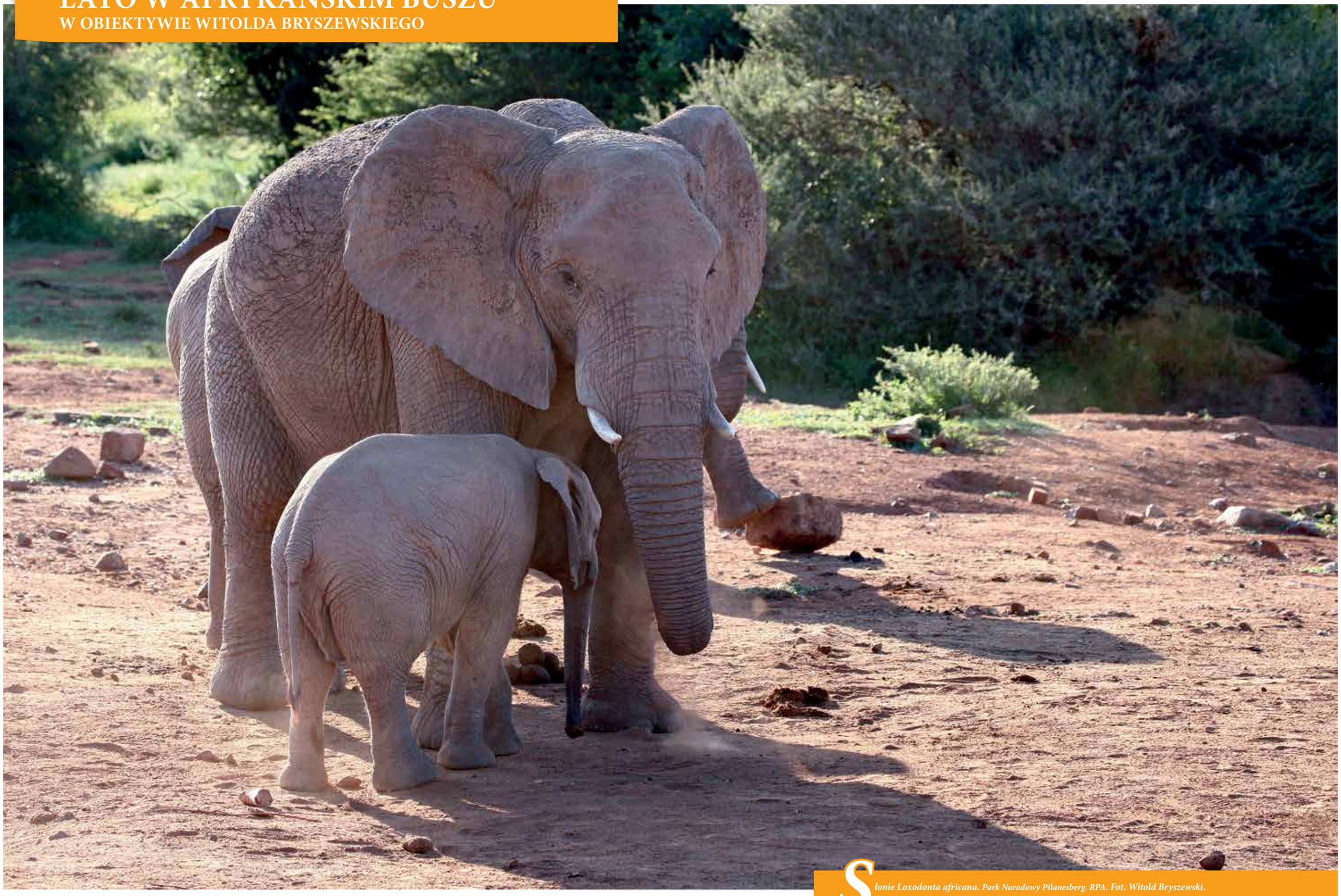
W celu usunięcia blizny glejowej w wielu laboratoriach prowadzi się badania z wykorzystaniem ezymu chondroitynazy ABC trawiącego siarczan chondroityny, który jest głównym składnikiem blizny glejowej. Zastosowanie tego enzymu daje dobre wyniki, zwłaszcza w połączeniu z innymi metodami, takimi jak: jednoczesne przeszczepianie nerwów obwodowych, tlenoterapia hiperbaryczna, napromienianie laserowe, trening na bieżni lub przeszczep różnego rodzaju komórek. Podawanie chondroitynazy ABC przez tydzień przed przeszczepem neuralnych komórek macierzystych uzyskanych *in vitro* z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPS–NSC) u myszy po urazie rdzenia kręgowego spowodowało zmniejszenie blizny glejowej i znacznie poprawiło przeżycie przeszczepionych komórek i ich różnicowanie. Wykazano, że neurony powstałe z iPS–NSC integrują się z obwodami rdzenia kręgowego, tworząc funkcjonalne synapsy z neuronami gospodarza. Zwierzęta ponadto wykazywały powrót funkcji, przejawiający się większą siłą chwytu kończyn i lepszą zdolnością poruszania się [26]. Jednak chondroitynaza bardzo szybko traci aktywność w temperaturze ciała, co jest poważnym ograniczeniem jej zastosowania w terapii klinicznej SCI u ludzi, dlatego opracowano zmodyfikowane komórki, stale uwalniające ten enzym [1, 11] Przeszczepienie komórek nabłonka węchowego produkujących w sposób ciągły chondroitynazę ABC u szczurów doprowadziło do zwiększenia regeneracji aksonów i wzrostu liczby połączeń korowo–rdzeniowych [1].

W leczeniu skutków doświadczalnego SCI próbuje się także stosować komórki macierzyste miazgi zęba. Komórki te można bardzo łatwo pozyskać z różnych tkanek zęba podczas rutynowych zabiegów dentystycznych i można inicjować ich różnicowanie *in vitro* w kierunku różnych typów komórek, takich



Impala Aepyceros melampus. Park Narodowy Pilanesberg. RPA. Fot. Witold Bryszewski.

LATO W AFRYKAŃSKIM BUSZU
W OBIEKTYWIE WITOLDA BRYSZEWSKIEGO



Słonie Loxodonta africana. Park Narodowy Pilanesberg. RPA. Fot. Witold Bryszewski.



Wikłacz Ploceus velatus. Park Narodowy Pilanesberg. RPA. Fot. Witold Bryszewski.

jak: komórki wątroby, komórki β trzustki, kardiomiocyty, chondrocyty, osteoblasty i neurony, dlatego mają duże możliwości wykorzystania w medycynie regeneracyjnej. Transplantacja śródrdzeniowa tych komórek z użyciem czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*, FGF 2) u szczurów bezpośrednio po uszkodzeniu rdzenia kręgowego prowadzi do znacznej poprawy funkcji ruchowych badanych zwierząt. Dodatkowa analiza wykazała, że użycie FGF 2 zwiększyło liczbę wszczepianych komórek w uszkodzonym rdzeniu kręgowym, chroniąc je przed śmiercią wywołaną przez reaktywne formy tlenu. Przeżywające komórki aktywowały regenerację aksonów i przywracanie funkcji ruchowych prawdopodobnie przez wydzielanie czynników neurotroficznych w miejscu uszkodzenia [19]. Komórki są często wprowadzane do uszkodzonego rdzenia kręgowego łącznie z różnego typu rusztowaniami, które z jednej strony tworzą korzystne mikrośrodowisko dla przeszczepionych komórek z drugiej tworzą mostek do regeneracji aksonów i fizycznego blokowania tworzenia blizn glejowych. Do produkcji takich rusztowań wykorzystuje się wiele różnych substancji, głównie biomateriałów, takich jak: kolagen, hydrożel, fibroina jedwabna, specjalnie przygotowane tkanki (rusztowania bezkomórkowe rdzenia kręgowego) lub gąbka żelatynowa. Komórki i rusztowania przeszczepione jednocześnie do uszkodzonego rdzenia kręgowego działają synergistycznie i bardzo często prowadzą do lepszego efektu niż przeszczepianie komórek lub samego rusztowania.

Wspieranie procesu remielinizacji

Mielina jest bogatą w lipidy i białka strukturą produkowaną przez dwa rodzaje komórek: oligodendrocyty (w ośrodkowym układzie nerwowym) i komórki Schwanna (w obwodowym układzie nerwowym). Główną rolą osłonki mielinowej jest ochrona aksonów i umożliwienie szybkiego przekazywania impulsów nerwowych. Zwiększenie poziomu reaktywnych form tlenu i azotu w tkance po urazie prowadzi do uszkodzenia oligodendrocytów i ich apoptozy. Konsekwencją śmierci oligodendrocytów jest postępująca demielinizacja, czyli utrata osłonki mieliowej nieuszkodzonych aksonów, które następnie degenerują, co istotnie zaburza przekazywanie impulsów nerwowych. Utracona mielina jest co prawda spontanicznie regenerowana po SCI przez nowopowstające oligodendrocyty i migrujące komórki Schwanna, jednak najczęściej remielinizacja nie jest wystarczająco efektywna. U szczurów nawet w kilka miesięcy po urazie obserwuje się obecność niezmielinizowanych i degenerujących aksonów. Dlatego postuluje się, że zwiększenie mielinizacji poprzez przeszczepianie komórek ją wytwarzających może być dobrą strategią terapeutyczną w zapobieganiu skutkom uszkodzenia rdzenia kręgowego. Potencjalne strategie terapeutyczne mogą opierać się na użyciu różnych rodzajów komórek: dojrzałych komórek mielinizujących (oligodendrocytów) lub ich prekursorów komórek macierzystych pochodzących z tkanek zarodkowych lub dorosłych i komórek iPS. Jedną z obiecujących strategii może okazać się przeszczepianie prekursorów oligodendrocytów (OPC) różnego pochodzenia. Jest to bezpośrednia metoda zastępowania oligodendrocytów utraconych podczas urazu. OPC pochodzące z ludzkich embrionalnych komórek macierzystych różnicują do dojrzałych oligodendrocytów i skutecznie mielinizują aksony po przeszczepieniu do uszkodzonego rdzenia u szczurów. Jednak ze względu na rozwijającą się równolegle astrogliozę, blokującą migrację i różnicowanie OPC, przeszczepy są skuteczne tylko krótko po urazie [27]. Pośrednim sposobem na zwiększenie liczby oligodendrocytów po urazie jest wszczepienie nerwowych komórek progenitorowych/macierzystych, które można uzyskać zarówno z iPS, jak i z tkanek dorosłych. W celu zwiększenia różnicowania w kierunku oligodendrocytów, komórki można przeprogramować *in vitro* np. poprzez nadekspresję czynnika transkrypcyjnego Olig2, odpowiedzialnego za różnicowanie OPC z neuralych komórek macierzystych [10].

Wykazano, że bardzo skuteczne w mielinizacji aksonów rdzenia kręgowego są komórki produkujące mielinę w obwodowym układzie nerwowym, komórki Schwanna. Biorąc pod uwagę fakt, że trudno jest uzyskać dojrzałe komórki Schwanna, podejmuje się próby ich różnicowania *in vitro* z komórek macierzystych szpiku kostnego i tkanki tłuszczowej. Wykazano, że komórki Schwanna zmodyfikowane tak, aby produkowały duże ilości glejowego czynnika troficznego GDNF i chondroitynazy, przeszczepione do miejsca uszkodzenia mielinizują aksony i zwiększają ich przeżywalność [4,11]. Skutecznym sposobem wszczepienia komórek jest połączenie ich z matrycą hydrożelową, ponieważ komórki wykazują w takim układzie znacznie wyższą przeżywalność. Co więcej, również endogenne komórki Schwanna chętnie migrują do hydrożelu peptydowego, wzmacniając mielinizację w miejscu pierwotnego uszkodzenia.

Hamowanie śmierci komórek

Apoptoza po SCI dotyczy różnych typów komórek, między innymi neuronów, oligodendrocytów, mikrogleju i astrocytów. Apoptotyczna śmierć komórek jest

regulowana głównie przez kaskadę kaspaz, które mogą być kontrolowane przez wiele czynników, między innymi białka Bax, p53, Bcl–2, TNF–α lub Fas. Poziom ekspresji tych czynników zmienia się wraz ze zmianami mikrośrodowiska uszkodzenia – stres oksydacyjny i specyficzne cząsteczki wydzielane po urazie mogą powodować efekt patofizjologiczny. Zapobieganie utracie neuronów w wyniku apoptozy jest jednym z oczekiwanych rezultatów przeszczepów komórek po uszkodzeniu rdzenia kręgowego. Wykazano, że zmniejszenie aktywności kaspazy 3 jest głównym mechanizmem ochronnego działania neuronalnych komórek prekursorowych [23], ludzkich owodniowych mezenchymalnych komórek macierzystych [36] oraz szczurzych komórek szpiku kostnego [3,34]. Również transplantacje egzosomów pochodzących z mezenchymalnych komórek macierzystych skutkują niższą ekspresją kaspazy 9 [17]. Ponadto wykazano, że egzosomy pochodzące z mezenchymalnych komórek macierzystych zmniejszają poziom ekspresji proapoptotycznego czynnika Bax, jednocześnie wzmacniając ekspresję antyapoptotycznego Bcl–2 szczurzym modelu SCI [9,17].

Homeostaza układu nerwowego jest kontrolowana przez różne ścieżki sygnałowe, m.in. proces zwany autofagią, polegający na usuwaniu dysfunkcyjnych lub niepotrzebnych składników komórek i pozostający w ścisłym związku z apoptozą. Oba mechanizmy, autofagia i apoptoza, mogą być odpowiedzią na podobne czynniki stresowe i mogą wzajemnie się regulować: wykazano bowiem, że indukowanie autofagii hamuje apoptozę, a z kolei jej zablokowanie może prowadzić do indukcji apoptozy, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Indukowanie autofagii jest proponowanym mechanizmem anty–apoptotycznego działania pęcherzyków pozakomórkowych pochodzących z neuralnych komórek macierzystych. Podawanie pęcherzyków nie tylko zwiększa poziom czynników zaangażowanych w przebieg autofagii – LC3B i beclin–1, ale także zmniejsza ekspresję proapoptotycznego czynnika Bax [24,25].

Innym możliwym mechanizmem działania anty–apoptotycznego przeszczepionych komórek mezenchymalnych jest transfer mitochondriów z komórek macierzystych do neuronów ruchowych w uszkodzonym rdzeniu kręgowym. Taka internalizacja mitochondrialna, wykazana *in vitro* i *in vivo*, poprawia bioenergetykę neuronów, co może prowadzić do blokowania szlaków apoptotycznych [16].

Odbudowa i aktywacja sieci rdzenia kręgowego

Wśród wielu niekorzystnych zmian zachodzących w uszkodzonym rdzeniu kręgowym niezwykle istotne dla funkcjonowania organizmu są zakłócenia, a nawet zniesienie unerwienia sieci rdzenia kręgowego zlokalizowanych poniżej miejsca uszkodzenia przez wyższe struktury nadrdzeniowe, które aktywują i modulują aktywność tych sieci. W związku z tym badania naukowe koncentrują się również na opracowaniu strategii terapeutycznych wzmacniających integrację przeszczepianych komórek z siecią rdzenia kręgowego i zastępowanie komórek utraconych w wyniku urazu. Obiecujące wyniki odnotowano w doświadczeniach, w których komórki nerwowe różnicowane *in vitro* z ludzkich komórek macierzystych tkanki tłuszczowej przeszczepione do uszkodzonego rdzenia kręgowego myszy znacząco poprawiały zdolności motoryczne zwierząt. Dokładne analizy tkanek wykazały, że komórki te posiadały charakterystyczne cechy dojrzałych neuronów i były funkcjonalnie zintegrowane z siecią rdzenia kręgowego gospodarza [6].

SCI bardzo często prowadzi do zakłócenia unerwienia GABAergicznego, prowadząc do zwiększonej pobudliwości neuronów, które przetrwały uraz rdzenia kręgowego i powstawania zespołu bólu neuropatycznego. W związku z tym przeszczep neuronów GABAergicznych w celu przywrócenia właściwego unerwienia jest jedną z postulowanych metod leczenia bólu neuropatycznego. Dordzeniowa transplantacja neuronów GABAergicznych, różnicowanych z mysich komórek macierzystych węzła zarodkowego, do szczurów po uszkodzeniu rdzenia prowadzi do zmniejszenia bólu neuropatycznego, co objawia się zniesieniem nadwrażliwości na dotyk i nadpobudliwości [12].

Wiele danych doświadczalnych wykazuje, że unerwienie noradrenergiczne (NA) i serotoninowe (5–HT) rdzenia kręgowego odgrywa bardzo ważną rolę w kontroli ruchów. Uraz rdzenia kręgowego bardzo często prowadzi do zniszczenia tego typu unerwienia, dlatego przeszczep przywracających unerwienie monoaminergiczne (tzn. NA, 5–HT, dopaminowe) sieci rdzenia kręgowego odpowiedzialnych za generację połączeń ruchowych, które przetrwały poniżej miejsca uszkodzenia, jest jedną z postulowanych koncepcji leczenia skutków urazu. Wykazano, że wyizolowane z odpowiednich struktur fragmenty zarodkowej tkanki mózgowej zawierające neurony noradrenergiczne [21] lub serotoninowe [5] są zdolne do przetrwania w tkance gospodarza i unerwiają właściwe obszary rdzenia kręgowego. Wszczepienie fragmentu zarodkowej tkanki pnia mózgu szczura,

zawierającej komórki serotoninowe, do uszkodzonego rdzenia dorosłych szczurów powoduje poprawę zdolności ruchowych zwierząt [29,30]. W badaniach opisanych powyżej jako przeszczep wykorzystano tkankę zarodkową zawierającą komórki serotoninowe, jednak przeszczep fragmentów tkanek ma ograniczenia etyczne, dlatego do badania roli komórek serotoninowych w przywracaniu funkcji ruchowych po SCI potrzebne są bardziej precyzyjne narzędzia. W naszym laboratorium uzyskaliśmy neuralne komórki prekursorowe, które mają zdolność różnicowania w kierunku neuronów serotoninowych w hodowli *in vitro* oraz różnicowania i integrowania się w tkance gospodarza *in vivo*. Obecnie prowadzimy badania nad możliwością modulowania różnicowania prekursorów neuralnych w kierunku innych typów neuronów o potencjalnym zastosowaniu w terapiach uszkodzonego rdzenia kręgowego.

Podsumowanie

Zaprezentowane tutaj wyniki badań nad eksperymentalnymi terapiami komórkowymi w leczeniu skutków urazu rdzenia kręgowego pokazują ich ogromny potencjał w rekonstrukcji rdzenia i promowaniu odzyskiwania funkcji. Jednak wciąż pozostaje wiele problemów do rozwiązania przed klinicznym zastosowaniem tych strategii. Zarodkowe komórki macierzyste mają ograniczone zastosowanie kliniczne ze względu na kwestie etyczne dotyczące ich pochodzenia oraz możliwości nowotworzenia po przeszczepie. Natomiast stosowanie indukowanych komórek pluripotencjalnych, pochodzących z przeprogramowania komórek autologicznych, mimo że nie budzi zastrzeżeń związanych z etyką ich pozyskiwania, jest kwestionowane z uwagi na bark bezpieczeństwa w zastosowaniu klinicznym.

Ze względu na złożoność i zmienną dynamikę patologicznych procesów zachodzących w uszkodzonym rdzeniu kręgowym oraz wielość potencjalnych mechanizmów działania przeszczepów komórkowych wydaje się, że w przyszłych strategiach terapeutycznych klinicyści będą kompleksowo rozważali szczególne warunki jednostkowego urazu i wybierali odpowiednią strategię leczenia lub strategie połączone, aby osiągnąć najlepszy efekt terapeutyczny. Aby przybliżyć osiągniecie tego celu niezbędne jest stałe analizowanie możliwie największej ilości danych pochodzących z różnych modeli doświadczalnych i prób klinicznych. Proces ten wydaje się niewystarczająco szybki w kontekście potrzeb pacjentów, ale jest niezbędny dla skutecznego i bezpiecznego transferu nowych technologii do kliniki.

Bibliografia

1. Carwardine D., Prager J., Neeves J., Muir E. M., Uney J., Granger N., Wong L. F. (2017) Transplantation of canine olfactory ensheathing cells producing chondroitinase ABC promotes chondroitin sulphate proteoglycan digestion and axonal sprouting following spinal cord injury. PLoS One, 12: e0188967.
2. Cusimano, M., Biziato D., Brambilla E., Donegà M., Alfaro–Cervello C., Snider S., Salani G., Pucci F., Comi G., Garcia–Verdugo J. M., De Palma M., Martino, Pluchino S. (2012) Transplanted neural stem/precursor cells instruct phagocytes and reduce secondary tissue damage in the injured spinal cord. Brain, 135: 447–460.
3. Dasari, V. R., Spomar D. G., Cady C., Gujrati M., Rao J. S., Dinh D. H. (2007) Mesenchymal stem cells from rat bone marrow downregulate caspase–3–mediated apoptotic pathway after spinal cord injury in rats. Neurochem Res, 32: 2080–2093.
4. Deng, L. X., Deng P., Ruan Y., Xu Z. C., Liu N. K., Wen X., Smith G. M., Xu X. M. (2013) A novel growth–promoting pathway formed by GDNF–overexpressing Schwann cells promotes propriospinal axonal regeneration, synapse formation, and partial recovery of function after spinal cord injury. J Neurosci, 33: 5655–5667.
5. Foster, G. A., Roberts M. H. T., Wilkinson L. S., Bjorklund A., Gage F. H., Hokfelt T., Schultzberg M., Sharp T. (1989) Structural and functional of raphe neuron implants into denervated rat spinal cord. Brain Research Bulletin, 22: 131–137.
6. Gao, S., Guo X., Zhao S., Jin Y., Zhou F., Yuan P., Cao L., Wang J., Qiu Y., Sun C., Kang Z., Gao F., Xu W., Hu X., Yang D., Qin Y., Ning K., Shaw P. J., Zhong G., Cheng L., Zhu H., Gao Z., Chen X., Xu J. (2019) Differentiation of human adipose–derived stem cells into neuron/motoneuron–like cells for cell replacement therapy of spinal cord injury. Cell Death Dis, 10: 597.

7. Gensel, J. C., Zhang B. (2015) Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury. Brain Res, 1619: 1–11.
8. Gyak, K. W., Jeon S., Ha L., Kim S., Kim J. Y., Lee K. S., Choi H., Kim D. P. (2019) Magnetically actuated SiCN–based ceramic microrobot for guided cell delivery. Adv Healthc Mater, e1900739.
9. Huang, J. H., Yin X. M., Xu Y., Xu C. C., Lin X., Ye F. B., Cao Y., Lin F. Y. (2017) Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells attenuates apoptosis, inflammation, and promotes angiogenesis after spinal cord injury in rats. J Neurotrauma, 34: 3388–3396.
10. Hwang, D. H., Kim B. G., Kim E. J., Lee S. I., Joo I. S., Suh–Kim H., Sohn S., Kim S. U. (2009) Transplantation of human neural stem cells transduced with Olig2 transcription factor improves locomotor recovery and enhances myelination in the white matter of rat spinal cord following contusive injury. BMC Neurosci, 10: 117.
11. Kanno, H., Pressman Y., Moody A., Berg R., Muir E. M., Rogers J. H., Ozawa H., Itoi E., Pearse D. D., Bunge M. B. (2014) Combination of engineered Schwann cell grafts to secrete neurotrophin and chondroitinase promotes axonal regeneration and locomotion after spinal cord injury. Journal of Neuroscience, 34: 1838–1855.
12. Kim, D. S., Jung S. J., Nam T. S., Jeon Y. H., Lee D. R., Lee J. S., Leem J. W., Kim D. W. (2010) Transplantation of GABAergic neurons from ESCs attenuates tactile hypersensitivity following spinal cord injury. Stem Cells, 28: 2099–2108.
13. Kong, X., Gao J. (2017) Macrophage polarization: a key event in the secondary phase of acute spinal cord injury. J Cell Mol Med, 21: 941–954.
14. Kopp, M. A., Liebscher T., Niedeggen A., Laufer S., Brommer B., Jungehulsing G. J., Strittmatter S. M., Dirnagl U., Schwab J. M. (2012) Small–molecule–induced Rho–inhibition: NSAIDs after spinal cord injury. Cell and Tissue Research, 349: 119–132.
15. Li, D., Zhang P., Yao X., Li H., Shen H., Li X., Wu J., Lu X. (2018) Exosomes derived from miR–133b–modified mesenchymal stem cells promote recovery after spinal cord injury. Front Neurosci, 12: 845.
16. Li, H., Wang C., He T., Zhao T., Chen Y. Y., Shen Y. L., Zhang X., Wang L. L. (2019) Mitochondrial transfer from bone marrow mesenchymal stem cells to motor neurons in spinal cord injury rats via gap junction. Theranostics, 9: 2017–2035.
17. Liu, W., Wang Y., Gong F., Rong Y., Luo Y., Tang P., Zhou Z., Xu T., Jiang T., Yang S., Yin G., Chen J., Fan J., Cai W. (2019) Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells repair traumatic spinal cord injury by suppressing the activation of A1 neurotoxic reactive astrocytes. J Neurotrauma, 36: 469–484.
18. Mousavi, M., Hedayatpour A., Mortezaee K., Mohamadi Y., Abolhassani F., Hassanzadeh G. (2019) Schwann cell transplantation exerts neuroprotective roles in rat model of spinal cord injury by combating inflammasome activation and improving motor recovery and remyelination. Metab Brain Dis, 34: 1117–1130.
19. Nagashima, K., Miwa T., Soumiya H., Ushiro D., Takeda–Kawaguchi T., Tamaoki N., Ishiguro S., Sato Y., Miyamoto K., Ohno T., Osawa M., Kunisada T., Shibata T., Tezuka K. I., Furukawa S., Fukumitsu H. (2017) Priming with FGF2 stimulates human dental pulp cells to promote axonal regeneration and locomotor function recovery after spinal cord injury. Sci Rep, 7: 13500.
20. Nakajima, H., Uchida K., Guerrero A. R., Watanabe S., Sugita D., Takeura N., Yoshida A., Long G., Wright K. T., Johnson W. E., Baba H. (2012) Transplantation of mesenchymal stem cells promotes an alternative pathway of macrophage activation and functional recovery after spinal cord injury. J Neurotrauma, 29: 1614–1625.
21. Nygren, L. G., Olson L., Seiger A. (1977) Monoaminergic reinnervation of transected spinal cord by homologous fetal brain grafts. Brain Research, 129: 227–235.
22. Raisman, G., Barnett S. C., Ramon–Cueto A. (2012) Repair of central nervous system lesions by transplantation of olfactory ensheathing cells. Handb Clin Neurol, 109: 541–9.
23. Riemann, L., Younsi A., Scherer M., Zheng G., Skutella T., Unterberg A. W., Zweckberger K. (2018) Transplantation of Neural Precursor Cells Attenuates Chronic Immune Environment in Cervical Spinal Cord Injury. Front Neurol, 9: 428.
24. Rong, Y., Liu W., Lv C., Wang J., Luo Y., Jiang D., Li L., Zhou Z., Zhou W., Li Q., Yin G., Yu L., Fan J., Cai W. (2019a) Neural stem cell small extracellular vesicle–based delivery of 14–3–3t reduces apoptosis and neuroinflammation following traumatic spinal cord injury by enhancing autophagy by targeting Beclin–1. Aging (Albany NY), 11: 7723–7745.

25. Rong, Y., Liu W., Wang J., Fan J., Luo Y., Li L., Kong F., Chen J., Tang P., Cai W. (2019b) Neural stem cell–derived small extracellular vesicles attenuate apoptosis and neuroinflammation after traumatic spinal cord injury by activating autophagy. Cell Death Dis, 10: 340.
26. Sarveazad, A., Babahajian A., Bakhtiari M., Soleimani M., Behnam B., Yari A., Akbari A., Yousefifard M., Janzadeh A., Amini N., Agah S., Fallah A., Joghataei M. T. (2017) The combined application of human adipose derived stem cells and Chondroitinase ABC in treatment of a spinal cord injury model. Neuropeptides, 61: 39–47.
27. Sharp, J., Frame J., Siegenthaler M., Nistor G., Keirstead H. S. (2010) Human embryonic stem cell–derived oligodendrocyte progenitor cell transplants improve recovery after cervical spinal cord injury. Stem Cells, 28: 152–163.
28. Silver, J., Miller J. H. (2004) Regeneration beyond the glial scar. Nature Reviews Neuroscience, 5: 146–156.
29. Sławińska, U., Majczyński H., Djavadian R. (2000) Recovery of hindlimb motor functions after spinal cord transection is enhanced by grafts of the embryonic raphe nuclei. Exp Brain Res, 132: 27–38.
30. Sławińska, U., Miazga K., Jordan L. M. (2014) The role of serotonin in the control of locomotor movements and strategies for restoring locomotion after spinal cord injury. Acta Neurobiol Exp, 74: 172–187.
31. Tabakow, P., Jarmundowicz W., Czapiga B., Fortuna W., Miedzybrodzki R., Czyz M., Huber J., Szarek D., Okurowski S., Szewczyk P., Gorski A., Raisman G. (2013) Transplantation of autologous olfactory ensheathing cells in complete human spinal cord injury. Cell Transplantation, 22: 1591–1612.
32. Wilcox, J. T., Satkunendrarajah K., Zuccato J. A., Nassiri F., Fehlings M. G. (2014) Neural precursor cell transplantation enhances functional recovery and reduces astrogliosis in bilateral compressive/contusive cervical spinal cord injury. Stem Cells Transl Med, 3: 1148–1159.
33. Yamamoto, M., Raisman G., Li D., Li Y. (2009) Transplanted olfactory mucosal cells restore paw reaching function without regeneration of severed corticospinal tract fibres across the lesion. Brain Research, 1303: 26–31.
34. Yin, F., Guo L., Meng C. Y., Liu Y. J., Lu R. F., Li P., Zhou Y. B. (2014) Transplantation of mesenchymal stem cells exerts anti–apoptotic effects in adult rats after spinal cord ischemia–reperfusion injury. Brain Res, 1561: 1–10.
35. Zhao, X. M., He X. Y., Liu J., Xu Y., Xu F. F., Tan Y. X., Zhang Z. B., Wang T. H. (2019) Neural stem cell transplantation improves locomotor function in spinal cord transection rats associated with nerve regeneration and IGF–1 R expression. Cell Transplant, 28: 1197–1211.
36. Zhou, H. L., Zhang X. J., Zhang M. Y., Yan Z. J., Xu Z. M., Xu R. X. (2016) Transplantation of human amniotic mesenchymal stem cells promotes functional recovery in a rat model of traumatic spinal cord injury. Neurochem Res, 41: 2708–2718.

Małgorzata Zawadzka, Anna Kwaśniewska, Krzysztof Miazga, Urszula Sławińska, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa. E–mail: m.zawadzka@nencki.edu.pl

NEUROMODULACJA – MAGNETYCZNA I ELEKTRYCZNA INGERENCJA W PRACĘ MÓZGU



Małgorzata Kossut (Warszawa)

Streszczenie

Nieinwazyjna modulacja pobudliwości mózgu to nowa gałąź badan neuronaukowych i nowa możliwość działań terapeutycznych. W artykule opisane są dwie metody: przezczaszkowa stymulacja magnetyczna i przezczaszkowa stymulacja prądowa, prądem stałym lub zmiennym. Opisane są w skrócie sposoby działania stymulatorów i wpływ obu rodzajów stymulacji na aktywność mózgu. Podane są najpopularniejsze sposoby zastosowania neuromodulacji w leczeniu chorób układu nerwowego i we wzmacnianiu procesów pamięciowych. Na koniec rozważane są możliwe ujemne strony stosowania długotrwałych terapii neuromodulacyjnych.

Abstract

Non–invasive modulation of brain excitability is a new branch of neuroscience research and a new opportunity for therapeutic activities. The article describes two methods: transcranial magnetic stimulation and transcranial current stimulation with direct or alternating current. The mode of function of stimulators and the effect of both types of stimulation on brain activity are briefly described. The most popular ways of using neuromodulation in attempts to cure diseases of the nervous system and in attempts at strengthening memory processes are given. Finally, possible disadvantages of using long–term neuromodulatory therapies are considered.

Dawniej neuromodulacją nazywano wpływ na neurony mózgu takich neuroprzekaźników jak dopamina, acetylocholina, noradrenalina czy serotonina. Nie przenosiły one informacji o bodźcach czuciowych, ale zmieniały gotowość neuronów do przyjęcia i przetworzenia informacji o tych bodźcach. Z czasem termin ten został zaadoptowany przez nową gałąź medycyny zajmującą się oddziaływaniem bezpośrednio na neurony przy pomocy pola magnetycznego i prądu elektrycznego. W tym artykule skupię się na nieinwazyjnej stymulacji przezczaszkowej (istnieje też tzw. głęboka stymulacja mózgu, stosowana np. w terapii choroby Parkinsona; ta technika wymaga otwarcia czaszki, a także przezskórna stymulacja nerwu błędnego).

Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna

Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS) to technika neuromodulacyjna używana od 30 lat. W tej technice zmienne pole magnetyczne wzbudza, poprzez indukcję elektromagnetyczną, pobudzenie elektryczne w wybranym obszarze kory mózgowej. Stymulator generujący impuls prądowy połączony jest z cewką magnetyczną, która przylega do czaszki. Stymulator zawiera kondensator generujący przy rozładowaniu przepływ prądu o napięciu do 3000 V i natężeniu do 20 000 A. Prąd przepływa przez cewkę, indukując pole magnetyczne o natężeniu około 2–3 Tesla. Dla pola magnetycznego kości czaszki nie stanowią przeszkody, jego właściwości fizyczne pozwalają na przeniknięcie przez skórę, kość czaszki i opony mózgowo–rdzeniowe. Po dotarciu do kory mózgowej pole magnetyczne indukuje w niej przepływ prądu, w płaszczyźnie równoległej do głowicy, co z kolei prowadzi do depolaryzacji błony komórkowej neuronów i aktywacji kory położonej bezpośrednio pod cewką. To pobudzenie może, poprzez synapsy i kolejne neurony, rozchodzić się do struktur mózgu, z którymi dany obszar kory mózgowej jest połączony. Kierunek i siła prądu zależą od układu aksonów i niehomogennych własności przewodnictwa tkanki. Jeśli np. akson leży wzdłuż linii sił pola elektrycznego, nie uzyska się żadnego efektu.

TMS daje więc możliwość elektrycznej stymulacji mózgu bez użycia elektrod [10]. Zasięg stymulacji to tylko kilka milimetrów, nie da się więc pobudzić głębokich struktur mózgu.

Reakcja na pobudzenie kory mózgowej pojedynczym pulsem TMS zależy od stymulowanego obszaru. Jeśli jest to kora ruchowa, nastąpi skurcz odpowiedniej grupy mięśni. Wielkość tego skurczu (amplitudę potencjału wywołanego w mięśniu) można zarejestrować za pomocą elektromiografu. Pobudzenie kory ruchowej w miejscu wywołującym ruch palców dłoni lub stóp jest wykorzystywane do sprawdzenia, czy u nieprzytomnego pacjenta nie ma przerwania rdzenia kręgowego (czy impuls z kory ruchowej może przejść przez nieuszkodzone drogi korowo-rdzeniowe). Jeśli impuls podamy na korę wzrokową, może wywołać fosfeny – błyski światła widziane przy zamkniętych oczach. Pojedynczy impuls podany do odpowiedniego obszaru kory może zakłócić przebiegające w tej chwili w tym obszarze interakcje neuronów – w ten sposób można na przykład udowodnić zaangażowanie danego miejsca kory w wybrane procesy percepcyjne.

TMS daje możliwość mapowania połączeń w mózgu – efekty widać nie tylko w strukturze stymulowanej, ale także w obszarach, do których ta struktura wysyła połączenia. Na przykład najprostszym sposobem sprawdzenia, czy pacjent w długotrwałej śpiączce może odzyskać świadomość, jest założenie na jego głowę czepka elektrod EEG i pobudzenia kory potylicznej impulsem TMS. Jeśli depolaryzacja wywołana przez impuls TMS dotrze z kory potylicznej do kory przedczołowej, to znaczy, że długoaksonalne połączenia wewnątrzkorowe, będące podstawą integracji przodomózgowia potrzebnej do świadomości, są sprawne i istnieje możliwość odzyskania świadomości.

TMS daje możliwość wyciszenia lub pobudzenia badanej okolicy kory mózgowej. Można to osiągnąć stosując nie pojedynczy impuls, ale ciągi impul-

sów, tzw. *repetitive TMS* (rTMS). Impulsy podawane z częstotliwością ok. 1 Hz lub mniejszą powodują wyhamowanie kory; natomiast z częstotliwością ok. 4 Hz mają działanie pobudzające. Takie efekty utrzymują się przez kilka – kilkadziesiąt minut po zakończeniu stymulacji. W przypadku stymulacji hamującej tworzymy coś, co nazywa się „wirtualną lezją", czyli chwilowe zablokowanie aktywności wybranego obszaru kory. Dziesiątki prac używały tej techniki do udowodnienia udziału badanego obszaru kory w badanej funkcji mózgu. Pierwszym pokazem możliwości tej metody było chwilowe zahamowanie mowy na skutek „wirtualnej lezji" pola Broca u zdrowych ochotników [5]. W znanym badaniu dotyczącym plastyczności mózgu osoby badane miały przez tydzień zasłonięte oczy i uczyły się czytać alfabetem Braille'a. Po tygodniu pokazano, że na bodźce dotykowe (wytłoczone litery Braille'a) reaguje nie kora somatosensoryczna, ale kora wzrokowa – nastąpiło plastyczne przeorganizowanie mózgu. Dowiedziono tego zakłócając przy pomocy TMS aktywność kory wzrokowej – badani nie potrafili wtedy odróżnić liter Braille'a.

Terapia z użyciem TMS

Czy oprócz badan naukowych i diagnostyki medycznej TMS można stosować w celach terapeutycznych? Na to pytanie liczne zespoły specjalistów od lat starają się znaleźć odpowiedź. Bardzo duże nadzieje wiązano z włączeniem stymulacji TMS do neurorehabilitacji po udarze. Najczęściej badanym wariantem było wyciszanie przez TMS hamowania międzypółkulowego. W obszarach ruchowych i czuciowych kory mózgowej wpływ jednej półkuli mózgu na drugą jest hamujący. Przypuszczano, że np. przy jednostronnym uszkodzeniu kory ruchowej przez udar, hamujące wpływy z drugiej, nieuszkodzonej półkuli mogą osłabiać zmiany plastyczne, jakie rehabilitacja chce wywołać w nieuszkodzonych obszarach wokół ogniska udaru. Wobec tego wyciszenie kory ruchowej w zdrowej półkuli podczas zabiegów rehabilitacyjnych mogłoby wspomagać proces zdrowienia. W niektórych próbach udało się polepszyć proces rehabilitacji [8], ale były też liczne porażki. Próby podejmowano także w terapii afazji (słaby efekt) i zaniedbywania stronnego (bardziej obiecujące wyniki).

Wpływ pobudzenia mózgu przy pomocy TMS na uczenie się i pamięć badano w wielu eksperymentach. Dwie najważniejsze koncepcje badań prowadzonych w tym kierunku to wzmożenie pobudliwości grzbietowo–bocznej kory przedczołowej oraz próby pobudzania obszarów kory mających projekcje do hipokampa. W pierwszym wariancie badano wpływ pobudzeniowej stymulacji kory przedczołowej na pamięć operacyjną, uzyskując na ogół pozytywne, choć niewielkie wyniki. W drugim pobudzano tylna korę ciemieniową, licząc na to, że wzbudzi to aktywację hipokampa – po takim zabiegu zapamiętywanie par „twarz – słowo", zadanie zależne od hipokampa, było lepiej wykonywane [9]. Badanie spoczynkowego fMRI pokazało, że w wyniku stymulacji wzrasta siła połączeń pomiędzy korą ciemieniową a hipokampem.

Redukcja chronicznego bólu była przedmiotem szeregu eksperymentów, w których próbowano przy pomocy TMS stłumić bóle neuropatyczne. Pomimo pozytywnych wyników w małych grupach eksperymentalnych, metaanaliza nie wykazała skuteczności klinicznej. (Cochrane Database Rev. System 2018). Podejmowane są też próby leczenia migreny z aurą.

W 2008 roku Food and Drug Administration (FDA) zaakceptowała TMS jako terapię na depresję, zwłaszcza lekooporną. Kilkutygodniowa codzienna sesja pobudzania grzbietowo-bocznej kory przedczołowej przynosi pozytywne wyniki, ze skutecznością podobną do działanie Prozacu. Mimo tego, że najnowsza metaanaliza Cochrane Database nie znajduje istotnego polepszenia po terapii, jest ona obecnie powszechnie stosowana, także na chorobę dwubiegunową.

W 2018 roku FDA pozwoliło stosować tzw. głęboki TMS (o nieco większym zasięgu, wykonywany przy pomocy dwóch cewek w kształcie H) w terapii zburzenia obsesyjno-kompulsywnego. Obszary, które w różnych próbach stymulowano, to grzbietowo–boczna kora przedczołowa, kora oczodołowo-czołowa i obszar tuż do przodu od kory przedruchowej, który jak dotąd dawał największa poprawę.

Podejmuje się także próby zastosowania stymulacji TMS w leczeniu schizofrenii. Pozytywne rezultaty zostały zarejestrowane w wielu ośrodkach. Pokazano w nich, że stymulacja kory przedczołowej redukuje negatywne objawy schizofrenii, silniej u pacjentów młodych niż u starszych [1].

Przezczaszkowa stymulacja prądem stałym (tDCS, *transcranial direct current stimulation*)

tDCS to popularna, nietrudna i tania metoda modulowania poziomu pobudzenia kory mózgowej. Wystarczy 9-woltowa bateryjka i dwa przewody osadzone w nasączonych woda gąbkach, czyli elektrody. Jedną elektrodę umieszcza się na ogół na czole, drugą na potylicy lub skroni. Można też umieszczać po jednej na każdej półkuli. Pomiędzy elektrodami przepływa prąd, przechodząc przez mózg, aby zamknąć obwód elektryczny.

To, czy tak słaby prąd dociera do kory mózgowej, było kwestionowane, gdyż badania post mortem

wykonane na ludziach nie znalazły znaczącego przepływu. Jednak doświadczenia na żywych małpach potwierdziły istnienie wpływu tDCS na reaktywność kory. Kierunek przepływu prądu moduluje potencjał spoczynkowy błony neuronów. Stymulacja anodowa depolaryzuje neurony, zwiększając prawdopodobieństwo wystąpienia potencjału czynnościowego, natomiast stymulacja katodowa hiperpolaryzuje błonę, sprawiając, że neurony robią się mniej reaktywne. Przyjmuje się, że prąd anodowy ma wpływ facylitujący, a prąd katodowy wpływ hamujący na zadania związane z obszarem kory pod elektrodą [4].

Ze względu na to, że stymulator DCS jest tani i łatwy w użyciu, a także bezpieczny, jest szeroko stosowany poza laboratoriami i jako samoróbka i w oferowanych przez różne firmy urządzeniach. Reklamy mówią, że stymulacja wzmaga funkcje poznawcze, w tym pamięć i abstrakcyjne rozumowanie, podnosi nastrój i energię, polepsza umiejętności potrzebne do gier wideo, a nawet sprawność fizyczną. Stosowali ją już sportowcy na olimpiadach, a także zawodowi gracze w gry komputerowe.

Próby wzmacniania funkcji poznawczych przez tDCS były przeprowadzane we wszystkich domenach poznawczych – od uwagi i pamięci do percepcji, nabywania języka obcego, koordynacji wzrokowo-ruchowej i inteligencji. Mimo tego, że większość z doświadczeń była przeprowadzana na niewielkich grupach osób badanych i z marnymi grupami kontrolnymi, niektóre metaanalizy wykazują korzystny wpływ stymulacji. Jednak ostatnia metaanaliza badająca wpływ tDCS na długotrwałą pamięć epizodyczną nie znalazła żadnego efektu stymulacji [3].

Wyniki mogą zależeć od bardzo wielu zmiennych – okresu i długości stymulacji, rodzaju zadania pamięciowego, trwania treningu itp. Bardzo interesującym tłumaczeniem wpływu tDCS na pamięć i szerzej na plastyczność kory mózgowej przedstawiła H. Barron i współpracownicy z Oxfordu. Stosując anodowy tDCS zdołali obniżyć poziom GABA, hamującego neuroprzekaźnika, w stymulowanym obszarze mózgu, co zarejestrowano przy pomocy spektroskopii w rezonansie [2]. Spowodowało to przywrócenie wspomnień, których uprzednio badani nie mogli sobie przypomnieć. Takie obniżenie poziomu GABA u pacjentów po udarze mogłoby ułatwiać plastyczność obwodów neuronalnych kory mózgowej i wspomagać skuteczność zabiegów neurorehabiliacyjnych. Jednak próba wspomagania stymulacją tDCS poudarowego naprawiania zdolności poruszania bezwładną ręką, przy zastosowaniu terapii z użyciem robota, nie wykazała wpływu stymulacji – sam trening z robotem dawał efekt taki sam, jak połączone dwie techniki.

Stymulacja prądem zmiennym (tACS *transcranial alternating current stimulation*)

Metoda ta jest podobna do stymulacji prądem stałym, lecz wymagająca bardziej złożonego stymulatora. Częstotliwość zmiennych impulsów ustawia badający. Takie pobudzenie może zmienić własne oscylacje zachodzące w stymulowanym obszarze kory i wymusić dostosowanie się do swojego rytmu. Nieprawidłowe oscylacje są związane z licznymi stanami patologicznymi mózgu, perspektywa ich znormalizowanie poprzez nieinwazyjną stymulację jest kusząca.

Pozytywne wyniki na przypominanie i na pamięć operacyjną otrzymano wzbudzając przy pomocy tACS odpowiednie oscylacje w istotnych dla tych zjawisk obszarach kory mózgowej. Duże zainteresowanie wzbudziło doświadczenie, w którym przez tACS poprawiono synchronizację rytmu theta i pamięć w korze mózgowej osób starszych. Wydajność pamięci operacyjnej zależy od związku pomiędzy rytmami gamma i theta. W płacie skroniowym u młodych ludzi, kiedy pamięć jest sprawna, amplituda rytmu gamma jest sparowana z fazą rytmu theta. Dodatkowo uważa się, że synchronizacja fazy rytmu theta pomiędzy płatem czołowym a płatem skroniowym odzwierciedla wpływ kory czołowej na przetwarzanie i przechowywanie informacji w płacie skroniowym. U starych ludzi słabnie pamięć i zanika związek pomiędzy rytmem theta i gamma. Stymulacje tACS w rytmie theta udowodniły więź przyczynową pomiędzy tymi oscylacjami a pamięcią operacyjną – u ludzi starych już 12 minut stymulacji poprawiło związek rytmów theta–gamma i poprawiło pamięć [6].

W ubiegłym roku pokazano wyniki ciekawego doświadczenia, demonstrującego możliwość spotęgowania procesów umysłowych przez tACS. Pobudzano biegun płata skroniowego w prawej półkuli mózgu; jest to miejsce związane z rozumieniem tzw.”ukrytego” znaczenia języka, takiego jak żarty lub metafory. Stymulacja o częstotliwości 40 Hz, czyli takiej jak obserwowane w EEG oscylacje gamma, spowodowała zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia momentu Eureka! czyli znalezienia nieoczywistego rozwiązania zagadki słownej [7].

Podsumowanie

Modulacja pobudliwości mózgu przez nieinwazyjne, przezczaszkowe stymulacje wydaje się techniką przyszłości. Liczba publikacji na ten temat rośnie lawinowo. Należy sie spodziewać, że lepiej kontrolowane eksperymenty, na większej liczbie pacjentów,

wkrótce ustalą odpowiednie parametry stymulacji i skuteczne terapie wielu schorzeń. Mamy wyraźną ofensywę, zarówno małych startupów, jak i znanych firm w konstruowaniu stymulatorów i ustawianiu procedur do terapii schizofrenii, choroby Alzheimera, padaczki, deficytów po udarach mózgu, a także zaburzeń neurorozwojowych, jak dyskalkulia, dysleksja i autyzm.

Metody przezczaszkowej neurostymulacji są młode i trzeba sobie zdawać sprawę z tego, że możliwe szkodliwe efekty stosowania przezczaszkowej stymulacji, zarówno TMS jak i prądowej, nie są dobrze poznane. Wiadomo, że TMS może wywołać atak epileptyczny, co na szczęście zdarzą się bardzo rzadko. Z badań na zwierzętach wiadomo, że obniża poziom GABA w mózgu, co na dłuższą metę może zachwiać równowagę pobudzenie/hamowanie i przynieść niekorzystne konsekwencje. Podobnie obniżanie poziomu GABA prze tDCS ma nieznane długofalowe skutki. Niewiele wiadomo o działaniu na struktury odległe od miejsca stymulacji, a mogą w nich wystąpić niekorzystne i niespodziewane zmiany.

Istnieje również możliwość, że wzmocnienie niektórych funkcji poznawczych może się odbywać kosztem osłabienia innych. Silniejsza aktywność jednej sieci w mózgu może osłabić sprawność drugiej, będącej z nią w interakcji. Nie ma jeszcze badań na ten temat, bo niewiele doświadczeń bada wykonanie więcej niż jednego zadania. Co więcej, skutek terapii może mieć długotrwały wpływ o nieznanym kierunku na inne struktury i ten wpływ może się rozwijać dopiero po zakończeniu stymulacji, jeśli wywołała ona kaskadę procesów napędzających się nawzajem. Po prostu nie wiadomo, jakie mogą być długofalowe konsekwencje przezczaszkowej stymulacji mózgu.

Ponadto neuroetycy zwracają uwagę na inny aspekt – sztucznego wzmożenie pracy mózgu. Takie wzmożenie może być przydatne podczas uczenia się (i nie daje niepożądanych efektów obwodowych, jak np. kawa), ale także podczas egzaminów...

Bibliografia

1. Aleman A, Enriquez–Geppert S, Knegtering H, Dlabac–de Lange JJ. (2018). Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta–analysis of controlled trials. Neurosci Biobehav Rev.89,111–118.
2. Barron HC, Vogels TP, Emir UE, et al. (2016). Unmasking Latent Inhibitory Connections in Human Cortex to Reveal Dormant Cortical Memories. Neuron 90,191–203.
3. Galli G, Vadillo MA, Sirota M, Feurra M, Medvedeva A. (2019) A systematic review and meta–analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on episodic memory. Brain Stimul. 12, 231–241.
4. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. (2008) Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. Brain Stimul.1, 206–223.
5. Pascual–Leone A, Gates JR, Dhuna A. (1991) Induction of speech arrest and counting errors with rapid–rate transcranial magnetic stimulation. Neurology 41, 697–702.
6. Reinhart RMG, Nguyen JA. (2019) Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. Nat. Neurosci. 22, 820–827.
7. Santarnecchi E, Sprugnoli G, Bricolo E, et al. (2019) Gamma tACS over the temporal lobe increases the occurrence of Eureka! moments. Sci Rep. 9, 5778
8. Seniów J, Bilik M, Leśniak M, Waldowski K, Iwański S, Członkowska A. (2012) Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double–blind, placebo–controlled study. Neurorehabil Neural Repair. 26,1072–1079.
9. Wang JX, Voss JL. (2015) Long–lasting enhancements of memory and hippocampal–cortical functional connectivity following multiple–day targeted noninvasive stimulation. Hippocampus. 25, 877–883.
10. Zyss T. (red.)(2009) Technika przezczaszkowej stymulacji magnetycznej: zagadnienia aparaturowe. Wydawnictwo Medyczne. Kraków 2009.

Małgorzata Kossut, Instytut Biologii Doświadczalnej PAN im. M. Nenckiego, Warszawa. E–mail: m.kossut@nencki.edu.pl

ZAPOMINANIE

LAPSES OF MEMORY

Katarzyna Stachowicz (Kraków)

Streszczenie

Zapominanie – coś, czego wszyscy się boimy, bez względu na wykształcenie czy status społeczny. Wspieramy naszą pamięć licznymi karteczkami, organizerami, programami komputerowymi i suplementami diety. Strach przed zapomnieniem dostarcza miliardy dolarów firmom, które „pomagają" nam pamiętać. Gdy wprowadzimy do przeglądarki internetowej słowo „zapominanie" pojawią się liczne artykuły: „X sposobów, aby nie zapomnieć", „Czy zapominanie to już Alzheimer" itp. Ale czy zapominanie zawsze ma negatywny wpływ na nasze życie? A co z osobami cierpiącymi na PTSD (zespół stresu pourazowego) – a więc niezdolnością do zapominania traumatycznych wydarzeń? Ten artykuł jest próbą odpowiedzi na te oraz inne pytania, zgłębiając temat zapominania aż do poziomu komórkowego.

Abstract

Lapses of memory – something we are all afraid of, regardless of education or social status. We support our memory with numerous sticky notes, organizers, computer programs and dietary supplements. Fear of forgetting provides billions of dollars to companies that "help" us to remember. When we introduce the word "forgetting" into the web browser, numerous articles will appear: "X ways not to forget", "Is forgetting Alzheimer's" etc. But does forgetting always have a negative impact on our lives? And what about people suffering from PTSD (*post-traumatic stress disorder*) – and thus the inability to forget traumatic events? This article is an attempt to answer these and other questions, exploring the topic of forgetting down to the cellular level.

Zapominanie jest to niezdolność do przypomnienia sobie zdarzeń, informacji, osób; niezdolność do rozpoznawania osób oraz niezdolność odtworzenia informacji wcześniej zapamiętanych. Zapominanie posiada wiele odcieni. Można zapominać w prozaiczny sposób na skutek przemęczenia czy z powodu braku snu; można zapominać z powodu choroby mózgu oraz można nie potrafić zapomnieć. W niniejszym artykule dowiemy się, czym różni się zwykłe zapominanie od demencji, poznamy rodzaje demencji; poznamy również przeciwstawne schorzenie, w trakcie którego chory nie może zapomnieć – czyli zespół stresu pourazowego (ang. *post traumatic stress disorder*, PTSD) (Ryc. 1).

W jaki sposób przebiega proces zapominania?

Do zapominania dochodzi na skutek zacierania śladów pamięciowych, kolejno może dochodzić do zastąpienia jednych informacji/wspomnień innymi (tzw. podstawienie). Istnieje również zjawisko wyparcia z pamięci informacji [12] – rozumiem je jako mechanizm obronny naszej psychiki przed niechcianymi wspomnieniami. Jeżeli zdarza nam się zapominać i to dość często lub „mamy coś na końcu języka", ale nie potrafimy sprecyzować myśli – nie oznacza to, iż zaczyna się u nas demencja – wystarczy zmienić styl życia. Do zapominania dochodzi na skutek przemęczenia, stresu, braku snu, złej diety lub na skutek braku witamin [12; 13]. Istnieją badania naukowe wskazujące, iż ćwiczenia fizyczne, dieta śródziemnomorska oraz usprawnianie umysłu poprzez czytanie posiada długoterminowe skutki pozytywne dla naszego mózgu [12]. Co ciekawe, okazuje się, iż kontakty towarzyskie poprawiają pamięć! Jak to jest możliwe? Poprzez kontakty towarzyskie aktywujemy wiele struktur mózgowych uruchamianych podczas procesu empatyzowania, co wywiera pozytywny wpływ na pracę naszego mózgu. Chętnych do zgłębienia tematu odsyłam do artykułu „Empatia" (2019, tom 120 Wszechświata) [9], w którym szczegółowo opisałam pracę mózgu podczas empatyzowania. Również zapominanie typu: „przed chwilą miałem/miałam coś zrobić i nie pamiętam co" nie świadczy o chorobie. Pamięć krótkotrwała, która jest uruchamiana w trakcie takiego „pamiętania" posiada pojemność tylko

dla kilku czynności na raz; oznacza to tylko tyle, iż wykonujemy po prostu zbyt wiele czynności na raz, a nie, że jesteśmy chorzy [13].

nia emocjonalne, zaburzenia zachowania i motywacji. Takiemu obrazowi mogą nie towarzyszyć zaburzenia świadomości. Zaburzenia świadomości przy



Ryc. 1. Podział zaburzeń pamięci: zapominanie, demencja oraz niezdolność do zapominania (zespół stresu pourazowego). Długość strzałek symbolizuje czas trwania zaburzenia. Zwykłe zapominanie trwa krótko, jako proces przejściowy wynikający np. ze zmęczenia; demencja jako proces długotrwały, często nieodwracalny, trwa do końca życia osoby chorej; PTSD może pojawić się nawet po 30 latach od wydarzenia traumatycznego, obserwuje się charakterystyczne „przebłyski" traumatycznych zdarzeń (ang.: *flashback*). Rycina poglądowa – opracowanie własne na podstawie [12; 13; 16; 17; 18].

Musimy jednak zdawać sobie sprawę, iż nie wszystkie rodzaje zapominania można „lekceważyć". Z raportów statystycznych wynika, iż około połowa populacji po 65 roku życia choruje na demencję (tzw. otępienie). Wśród tych osób około 3% choruje na chorobę Alzheimera [14]. Według raportu Najwyższej Izby Kontroli do 2050 roku liczba chorych na chorobę Alzheimera na świecie ulegnie potrojeniu i wyniesie około 135 milionów osób [14]. Na dzień dzisiejszy choroba Alzheimera jest nieuleczalną chorobą neurodegeneracyjną, która ze względu na wagę tematu zostanie omówiona w osobnym rozdziale niniejszego artykułu. Jednakże choroba Alzheimera to nie jedyny rodzaj demencji. Okazuje się, iż pod pojęciem „demencja" ukrywa się wiele zaburzeń, które poprzez różne mechanizmy prowadzą finalnie do tego samego objawu – a więc zaburzenia pamięci (Ryc. 2). Demencję musimy rozumieć nie tylko jako zaburzenia pamięci, ale przede wszystkim jako chorobę narządu jakim jest mózg. Światowa Organizacja Zdrowia definiuje demencję jako: „zespół objawów wywołany chorobą mózgu, zwykle przewlekłą lub o postępującym przebiegu, charakteryzujący się klinicznie licznymi zaburzeniami wyższych funkcji korowych, takich jak pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność do uczenia się, język i ocena. Ponadto zaburzeniom funkcji poznawczych często towarzyszą lub nawet je poprzedzają zaburzenia występowaniu demencji stanowią odrębną kategorię diagnostyczną." [12; 15]

Do jednego z najczęściej występujących rodzajów otępienia należy **otępienie czołowo-skroniowe**. Jest to choroba objawiająca się zanikiem fragmentów czołowych oraz skroniowych mózgu, w której na skutek wytrącania się białka tau dochodzi do degeneracji komórek nerwowych. Ze względu na wytrącające się białko tau chorobę tę zalicza się do tzw. tauopatii [12; 16; 17]. Białko tau, gromadząc się w mózgu, utrudnia komunikację pomiędzy neuronami. Przyczyna schorzenia nie jest znana, co utrudnia poszukiwanie skutecznego lekarstwa. Jako proponowaną przyczynę otępienia czołowo–skroniowego podaje się mutację genetyczną w obrębie genu MAP–tau oraz TDP–43 [17]. MAP–tau jest to białko strukturalne związane z mikrotubulinami, stabilizuje ono strukturę neuronu, odpowiada za transport aksonalny oraz reguluje apoptozę [7]. Gen MAP–tau występuje na długim ramieniu chromosomu 17 [7]. Do zaburzenia regulacji białka tau dochodzi między innymi na skutek zaburzenia równowagi pomiędzy procesami fosforylacji i defosforylacji, ale również zaburzeń glikozylacji oraz transglutaminacji (patrz Tabela 1), [7]. Kolejnym czynnikiem wpływającym na regulację białka tau są zaburzenia metabolizmu komórkowego, na skutek którego do komórki dostarczane są zbyt małe ilości glukozy i insuliny [7, 10]. Główne objawy

otępienia czołowo-skroniowego to tzw. odhamowanie – hałaśliwe zachowanie, często wulgarne, agresywne demonstrowanie seksualności; zachowania stereotypowe, czyli powtarzanie czynności, poznawanie świata zmysłem smaku, oraz spłycenie emocjonalne, z także brak krytycyzmu – przez co chory nie zdaje sobie sprawy ze swojego zachowania [7]. W kolejnych etapach choroby dochodzi do zaburzenia mowy, braku rozumienia słów, nieumiejetności rozpoznawania przedmiotów oraz twarzy [7]. Leczenie otępienia czołowo-skroniowego ogranicza się do podawania leków wpływających na nastrój i zachowanie, takich jak np. inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny czy neuroleptyki [7].

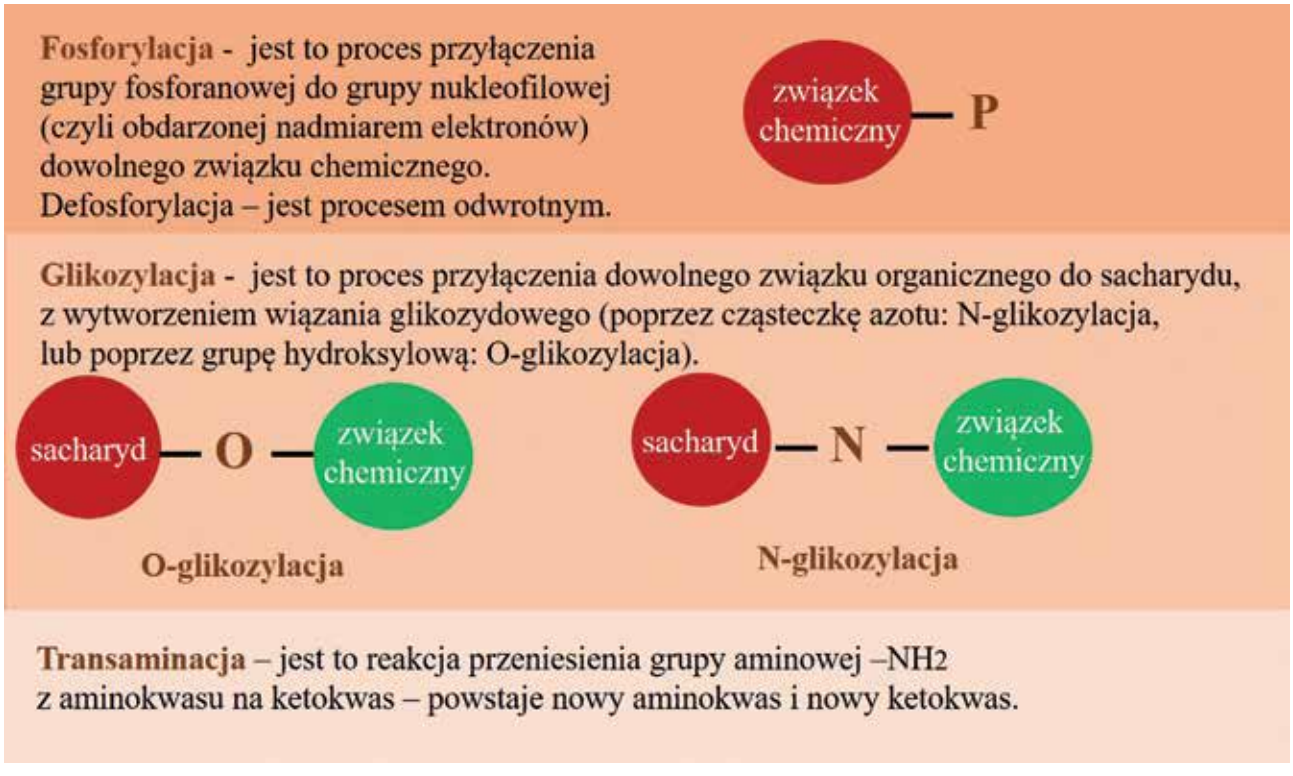


Tabela 1. Definicje oraz schematy przedstawiające procesy fosforylacji, glikozylacji oraz transaminacji. Opracowanie własne na podstawie [6; 8].

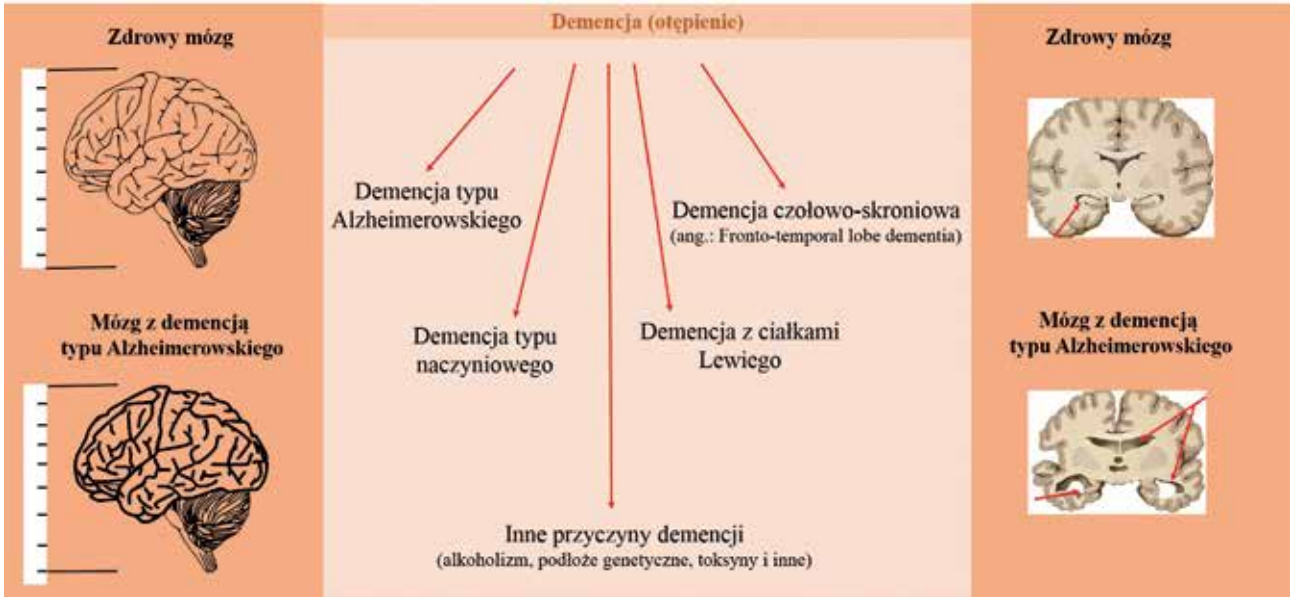
Demencja z ciałkami Lewy'ego – jest to kolejny rodzaj otępienia (Ryc. 2), często mylony z chorobą Parkinsona (w przebiegu której również występuje otępienie), przez co jest on błędnie leczony. Pierwszym objawem omawianej demencji jest zaburzenie koncentracji, kolejno zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, następnie dołączają objawy przypominające psychozy. Podanie leków przeciwpsychotycznych powoduje jednak pojawienie się objawów charakterystycznych dla choroby Parkinsona [18]. Do charakterystycznych objawów dla rozwiniętej demencji z ciałkami Lewy'ego należą omamy wzrokowe, depresja oraz urojenia [18]. Rozwijająca się choroba mózgu jest spowodowana gromadzeniem się złogów białkowych, nazwanych ciałkami Lewy'ego, w obszarach limbicznych mózgu, a więc w tych, które odpowiadają za nasze emocje, oraz w obszarach korowych odpowiedzialnych za myślenie i przetwarzanie informacji. Głównym komponentem ciałek Lewy'ego są dwa rodzaje białek: alfa–synukleina oraz ubikwityna. Alfa–synukleina jest niskocząsteczkowym białkiem fibrylarnym (14 i 37 kDa), znajdującym się w zakończeniach presynaptycznych, jak również w błonach jądrowych neuronów [11, 12]. Badania ostatniej dekady wykazały, iż alfa–synukleina jest białkiem regulującym metabolizm dopaminy, hamuje ono syntezę dopaminy oraz reguluje jej uwalnianie z pęcherzyków presynaptycznych [4; 11]. Czynnik inicjujący zaburzenie metabolizmu białka alfa–synukleiny nie jest znany. Podejrzewa się czynniki zapalne, stres oksydacyjny, toksyny środowiskowe. Zmiany metabolizmu alfa–synukleiny obserwuje się również w chorobie Parkinsona, gdzie jako czynnik inicjujący podaje się również podłoże genetyczne [11].

Demencja typu naczyniowego – pod tą nazwą ukrywają się objawy otępienne wywołane wszelkiego rodzaju chorobami naczyniowymi np. udarami. Po przejściu udaru dochodzi do zaburzenia funkcji mózgu w obszarze objętym udarem, stąd objawy zależą od tego, który obszar mózgu został uszkodzony. Czynnikami ryzyka tego typu otępienia jest palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej czy nieodpowiednia dieta typu fast food. Czynnikami dewastującymi mózg są również: alkohol, leki, narkotyki, toksyny

(Ryc. 2). Ćwiczenia fizyczne i prawidłowa dieta znacząco zmniejszają ryzyko wystąpienia demencji [12].

Choroba Alzheimera jako przykład skrajnej nieodwracalnej demencji

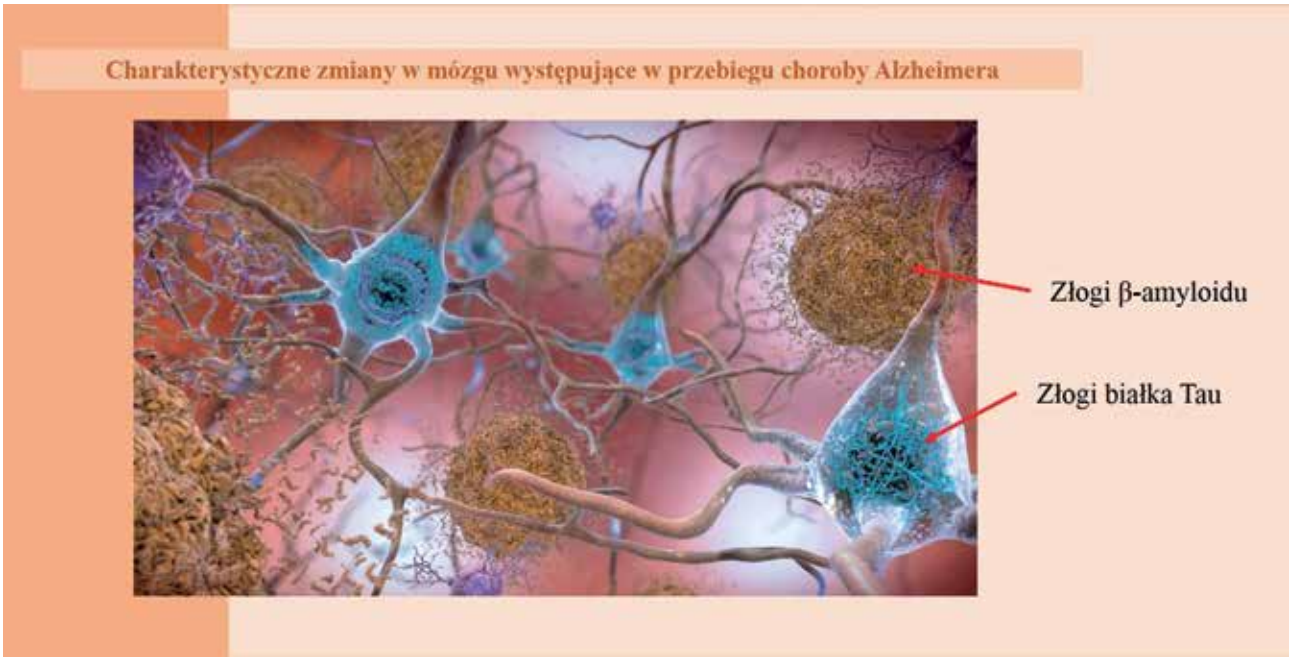
Na dzień dzisiejszy choroba Alzheimera jest nieuleczalną chorobą narządu, jakim jest mózg, prowadzącą do śmierci. Dotyka ona osoby starsze po 65. roku życia. Dla większości notowanych przypadków choroby Alzheimera nie znany jest czynnik inicjujący chorobę. Podejrzanym czynnikiem jest polimorfizm genu APOE (apolipoproteiny E), powierzchniowej apolipoproteiny, która jest składnikiem lipoprotein cholesterolu [10; 12]. Do czynników ryzyka należą również zmiany aktywności enzymów: alfa–antychymotrypsyny, butyrylocholinesterazy K oraz dehydrogenazy ketoglutarowej [5]. Około 15% spośród wszystkich zachorowań posiada tło genetyczne i jest związane z mutacją genów: APP (białko prekursora β–amyloidu, ang.: *amyloid precursor protein*), PSEN1 oraz PSEN2 (geny białka preseniliny) [10; 12]. Pierwsze objawy choroby to niezdolność do przypomnienia sobie niedawnych zdarzeń, drażliwość, agresja czy wahania nastroju. Kolejno dołączają bardzo poważne zaniki pamięci długotrwałej, niezdolność do nazywania przedmiotów, aby w końcu zapomnieć o wszystkim: mowie, otaczającym świecie czy fizjologii. W trakcie choroby mózg traci neurony oraz połączenia synaptyczne w okolicy korowej, podkorowej, w płatach skroniowych oraz ciemieniowych – mózg powoli umiera. Szacuje się, iż długość życia od momentu zdiagnozowania choroby wynosi około 7 lat. W trakcie choroby Alzheimera dochodzi do odkładania się w mózgu złogów β–amyloidu oraz białka tau [7; 12]. Białko tau zostało pokrótce omówione przy okazji demencji czołowo–skroniowej, należy jednak dodać, iż występuje ono we wnętrzu neuronów (Ryc. 3). Białko tau związane jest z elementami konstrukcyjnymi komórki nerwowej, a więc mikrotubulami – stabilizuje je w komórce, tak aby wszystkie organelle komórkowe „znajdowały się na swoim miejscu". Nie trudno sobie wyobrazić, iż zaburzenie tej konstrukcji, jak również gromadzenie się nieprawidłowego białka, powoduje destrukcję neuronu, zaburza jego funkcję i prowadzi do jego śmierci. Ale to nie wszystko. Na zewnątrz neuronu dochodzi do gromadzenia się β–amyloidu (Ryc. 3). β–amyloid jest niskocząsteczkowym białkiem (40–42 kDa), które jest uwalniane z większego przezbłonowego białka prekursorowego APP [10]. Poprzez „zatory" złogów β–amyloidu neurony nie mogą się ze sobą komunikować, nie mogą komunikować się również z innymi komórkami mózgu, np. mikroglejem. Obserwuje się nadaktywność mikrogleju oraz astrocytów, apoptozę komórek – mózg umiera [7; 5; 12]. Odkryciem ostatnich lat jest hipoteza wskazująca na zaburzenia metabolizmu glukozy i insuliny jako czynnika inicjującego kaskadę zdarzeń, prowadzącą do wytrącania się nieprawidłowych złogów białkowych, a w konsekwencji do degeneracji mózgu [3].



Ryc. 2. Przykładowe schorzenia o różnej etiologii sklasyfikowane jako demencja. Marginesy ryciny obrazują zdrowy mózg i jego przekrój oraz mózg zniszczony chorobą Alzheimera. Strzałkami zaznaczono fragmenty mózgu prawidłowe oraz zmienione chorobowo – zmiany widoczne makroskopowo. Rycina poglądowa – opracowanie własne na podstawie [12; 13; 16; 17; 18]. Wykorzystano darmowe grafiki: pixaby.com

Zespół stresu pourazowego, czyli demencja na odwrót

Zespół stresu pourazowego (ang.: *post traumatic stress disorder* PTSD) jest schorzeniem przeciwstawnym do demencji. Dotyka osoby, które przeżyły wydarzenia traumatyczne, o których nie potrafią zapomnieć. Schorzenie to dotyka bardzo często weteranów wojen, ofiary kataklizmów czy ofiary przemocy. Charakterystycznym objawem choroby są wspomnienia – „przebłyski" (ang.: *flashback*) traumatycznego zdarzenia, które mogą pojawić się nawet po wielu latach od momentu przeżycia traumy, wywoływać lęk, ataki paniki oraz cierpienie. Adekwatnym opisem objawów zespołu jest: „uporczywe przeżywanie doświadczenia powodującego uraz przez powracające we wspomnieniach lub snach myśli, obrazy i dźwięki, występujące często w połączeniu z fizjologicznymi i fizycznymi reakcjami towarzyszącymi wydarzeniu" [1]. Ponieważ PTSD jest ściśle związany z zaangażowaniem emocji w trakcie przeżyć traumatycznych – struktury mózgu, które uczestniczą w przetwarzaniu informacji podczas „przebłysków" to między innymi hipokamp, amygdala oraz kora przedczołowa [1]. U chorych, u których zdiagnozowano PTSD, zaobserwowano zmianę wielkości hipokampa oraz jąder amygdala. Uzyskano sprzeczne wyniki, gdyż obserwowano zarówno zwiększenie omawianych struktur, jak i ich zmniejszenie. Czynnikiem decydującym zdaje się być czas, który minął od wydarzenia traumatycznego [1]. Zaburzenia osi podwzgórze–przysadka–nadnercza obserwuje się nawet po 60 latach od zadziałania czynnika stresogennego [1]. Pomimo licznych badań prowadzonych na zwierzętach z użyciem tzw. warunkowanego strachu, do dnia dzisiejszego nie poznano patofizjologii PTSD.



Ryc. 3. Charakterystyczne zmiany w mózgu obserwowane w przebiegu choroby Alzheimera – białka Tau oraz złogi β-amyloidu. Białko Tau występuje wewnątrz neuronów, stąd jego złogi wytrącające się w przebiegu choroby Alzheimera gromadzą się wewnątrz komórek nerwowych. Złogi β-amyloidu (tak zwane blaszki starcze) gromadzą się w przestrzeni pozakomórkowej, utrudniając m.in. komunikację międzyneuronalną. Rycina poglądowa – opracowanie własne na podstawie [7; 2; 12]. Wykorzystano darmowe grafiki: https://www.flickr.com/photos/nihgov/38686503251

Podsumowanie

Pomimo ogromnej ilości badań nad demencją oraz kilku obiecujących kierunków badań, klinika nie posiada skutecznego leku na chorobę Alzheimera, ponieważ tak naprawdę nie znamy przyczyny występowania tej choroby mózgu. Pocieszający jest fakt, iż mamy wpływ na sposób starzenia się, a w tym również na naszą pamięć. Badania wskazują, iż dzięki ćwiczeniom fizycznym, diecie bogatej w warzywa i owoce, ćwiczenie umysłu poprzez czytanie, naukę oraz łamigłówki czy zadbanie o kontakty towarzyskie w istotny sposób możemy opóźnić proces starzenia się oraz wzmocnić naszą pamięć. Ważne jest, aby działania zapobiegawcze podejmować już w młodości, ingerując w swój styl życia, nie czekać do późnej starości, gdy wystąpią już pierwsze objawy.

Bibliografia

1. Gałązka, M., Soszyński, D., Dmitruk, K., (2018). Neurobiologiczne podstawy zespołu stresu pourazowego – możliwe znaczenie zmiany rytmów okołodobowych. Postępy Hig. Med. Dośw. 72, 406–416.
2. Hoyer, S., (2000). Brain glucose and energy metabolism abnormalities in sporadic Alzheimer disease. Causes and consequences: an update. Exp. Gerontol. 35, 1363–1372.
3. Imamura, T., Yanagihara, Y.T., Ohyagi, Y., Nakamura, N., Iinuma, K.M., Yamasaki, R., Asai, H., Maeda, M., Murakami, K., Irie, K., Kira, J., (2019). Insulin deficiency promotes formation of toxic amyloid–β42 conformer co–aggregating with hyper–phosphorylated tau oligomer in an Alzheimer's disease model. Neurobiology of Disease YNBDI 104739.
4. Kamierczak, A., Adamczyk, A., Strosznajder, J., (2007). Udział alfa–synukleiny w funkcji układu dopaminergicznego. Postępy biologii komórki 34, 377–390.
5. Kubis, A.M., Janusz, M., (2008). Choroba Alzheimera – nowe możliwości terapeutyczne oraz stosowane modele eksperymentalne. Postępy Hig. Med. Dośw. 62, 372–392.
6. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., (1994). Biochemia Harpera. Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
7. Pokryszko–Dragan, A., Zagrajek, M.M., Słotwiński, K., (2005). Taupatie – choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego związane z patologią białka tau. Postępy Hig. Med. Dośw. 59, 386–391.
8. Rędowicz, M.J., (2018). Modyfikacje potranslacyjne aktyny. Kosmos 67, 318, 43–55.
9. Stachowicz, K., (2019). Empatia. Wszechświat 120, 7–9, 147–154.
10. Szwed, A., Miłowska, K., (2012). Rola białek w chorobach neurodegeneracyjnych. Postępy Hig. Med. Dośw. 66, 187–195.
11. Wawer, A., Joniec–Maciejak, I., Sznejder–Pachołek, A., Mirowska–Guzel, D., (2018). Mysie modele choroby Parkinsona wywołane podwyższonym stężeniem α–synukleiny. Postępy Hig. Med. Dosw. 72, 38–46.

Źródła internetowe

12. http//wikipedia.org; http//en.wikipedia.org
13. https://www.youtube.com/watch?v=t—mkzfHuIE. Wykład internet: Dementia Care and Training Specialist Teepa Snow joins Senior Helpers to help you understand what dementia actually is.
14. https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik–o–opiece–nad–chorymi–na–alzheimera.html
15. http://whqlibdoc.who.int. Dementia – a public health priority. Genewa: World Health Organization, 2012. ISBN 978–92–4–156445–8.
16. https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/152642,otepienie–czolowo–skroniowe
17. https://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/uklad–nerwowy/otepienie–czolowo–skroniowe–przyczyny–objawy–leczenie–aa–1rpN–N9m1–eMLU.html
18. https://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/uklad–nerwowy/otepienie–z–cialami–lewyego–przyczyny–objawy–i–leczenie–aa–U7gJ–QmBX–iiaj.html

Katarzyna Stachowicz, Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii imienia Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków
E-mail: stachow@if–pan.krakow.pl (K. Stachowicz). ORCID 0000–0003–4330–7128

CIEKAWA OBSERWACJA GODÓW KUMAKA GÓRSKIEGO *BOMBINA VARIEGATA* (LINNAEUS, 1758) W OKOLICACH DĘBICY NA PODKARPACIU

Gatunek zamieszkujący wyżyny i góry południowej i środkowej Europy, od Masywu Centralnego we Francji po Góry Harz, Turyngię w Niemczech, kraje alpejskie, Bałkany i Karpaty. Ponadto wydzielone enklawy tego płaza występują w górach Niziny Węgierskiej [1].



Ryc. 1. Kumak górski – *Bombina variegata* (Linnaeus, 1758). Fot. A. Trzeciak.

Kumak górski w Polsce jest związany praktycznie z Karpatami i ich pogórzem. W ostatnich latach potwierdzono także występowanie tego gatunku we wschodnich Sudetach. Najliczniejsze populacje tego płaza występują w Beskidzie Niskim, Bieszczadach i Pogórzu Przemyskim [1].W okolicach Dębicy powszechnie spotykany w drobnych, okresowych zbiornikach wodnych, przydrożnych rowach, a także koleinach na drogach śródpolnych i leśnych. (Ryc.1) Współbytuje tutaj często z ciekawym, objętym w Polsce ścisłą ochroną prawną gatunkiem chrząszcza, którym jest biegacz urozmaicony (*Carabus variolosus* Fabricius, 1787). W zależności od pogody pierwsze osobniki pojawiają się już w połowie kwietnia i są obecne do września.

W niniejszej notatce chciałbym się skupić na zachowaniu godowym przedstawianego płaza. Stosunkowo krótkie gody powtarzane są kilkukrotnie, zawsze po intensywnych opadach deszczu, aż do końca sierpnia. Powoduje to, że w okresie letnim w jednej kałuży spotkać możemy jednocześnie skrzek, kijanki i dorosłe osobniki. Niestety minusem tego zachowania w okresie wysokich temperatur jest zjawisko wysychania efemerycznych zastoisk wody i przepadanie jajek i kijanek.



Ryc. 2. Zjawisko ampleksusu zbiorowego. Fot. A. Trzeciak.

Samce w okresie godowym wykształcają modzele godowe na palcach i przedramieniach. Po zwabieniu samicy przez samca następuje jej silny, trwały, grzbietowy uchwyt, który nosi nazwę *amplexus*. Zachowanie to ma miejsce głównie w przypadku żaby trawnej, ropuchy szarej i zielonej. W przypadku wymienionych gatunków wyróżniamy uchwyt pachowy, natomiast u kumaków jest to uchwyt pachwinowy. Samce obejmują samice wtedy w pachwinach tylnych kończyn [2].

ale wypłoszone troszeczkę się uspokoiły. Wtedy to jeden samczyk zrezygnował z zalotów, pozostawiając pozostałych dwóch, przyczepionych do samiczki. Zjawisko to obserwowałem po raz pierwszy i jak dotąd ostatni.

Prawdziwą przyjemnością jest obserwacja tego płaza, dość częstego w tym terenie (Ryc. 3), ale już w skali kraju objętego ścisłą ochroną prawną (Dz.U. 2016. Poz. 2183, zał.), figurującego także w załącznikach II i IV Dyrektywy Siedliskowej UE. Wpisany



Ryc. 3. Kumak górski – *Bombina variegata* (Linnaeus, 1758), widok spodniej części ciała. Fot. A. Trzeciak.

W roku 2018 udało mi się zaobserwować natomiast ampleksus zbiorowy jednogatunkowy [2], kiedy to początkiem maja w jednej z głębokich kolein na leśnej drodze doszło do kontaktu samiczki z kilkoma samcami. (Ryc. 2). Wprawdzie w pierwszej chwili w mętnej i wzburzonej wodzie niewiele było widać,

na Czerwoną listę IUCN w kategorii niższego ryzyka (LC; tab. 2) [1].

Andrzej Trzeciak
Stowarzyszenie Inżynierów i Techników Leśnictwa i Drzewnictwa KO w Krakowie
atrzeciak2@wp.pl

Bibliografia

1. Głowaciński Z., Sura P.(red.).(2028). Atlas płazów i gadów Polski: status, rozmieszczenie, ochrona. PWN, Warszawa. 42–45.
2. Juszczyk W. 1987. Płazy i gady krajowe. Tom I Wiadomości ogólne. PWN, Warszawa. 89–91.

ŻYCIE NA BAGNACH – ŚWIATOWY DZIEŃ MOKRADEŁ 2020

2 lutego 1971 roku w Ramsarze w Iranie podpisano pierwszą w historii międzynarodową konwencję przyrodniczą poświęconą ochronie mokradeł – ekosystemów kluczowych dla regulacji życia na Ziemi.



Ryc. 1. Podmokłe uroczysko. Fot. M.Olszowska.

W celu upamiętnienia tego wydarzenia ustalono, że od 1997 roku dzień 2 lutego będzie Światowym Dniem Mokradeł, nazwanym także Światowym Dniem Obszarów Wodno–Błotnych. Celem obchodów Dnia Mokradeł jest podnoszenie świadomości społecznej dotyczącej znaczenia tych obszarów. Mokradła spełniają ważną rolę w ochronie różnorodności biologicznej, w podtrzymywaniu stabilności całej biosfery, w regulacji globalnego klimatu, zmniejszają efekt cieplarniany, bo na mokradłach dwutlenek węgla jest wiązany na dłużej niż w lasach. Mokradła zatrzymują wodę w środowisku. Obszary podmokłe otaczające wody powierzchniowe chronią je przed zanieczyszczeniami. Większość ptasich ostoi znajduje się na mokradłach, bo są one istotnym elementem korytarzy ekologicznych, umożliwiających migrację zwierząt. To także tereny podnoszące estetykę krajobrazu i miejsca dla rekreacji oraz turystyki. Tereny podmokłe mają znaczenie w kulturze i w nauce. Każdy Dzień Mokradeł w kolejnych latach posiadał swoje



Ryc. 2. Bagno. Fot. M.Olszowska.

hasło. Na przykład: „Od źródeł do ujścia”, „Ochrona mokradeł szansą dla klimatu”, „Mokradła dbają o wodę”, „Mokradła w zrównoważonym rozwoju”, „Mokradła zmniejszają ryzyko katastrof” itp. Dzień mokradeł obchodzimy w tym roku pod hasłem „Życie na bagnach”.



Ryc. 3. Fragment śródleśnego torfowiska. Fot. M.Olszowska.

Mazurski rezerwat ornitologiczny Jezioro Łuknajno wraz z otaczającymi je trzcinowiskami i łąkami jest od 1977 roku rezerwatem biosfery UNESCO wpisanym na listę dziedzictwa przyrodniczego świata, a od 1978 roku znajduje się także na liście międzynarodowych rezerwatów Konwencji RAMSAR. Jezioro Łuknajno jest rezerwatem chroniącym liczne kolonie łabędzia niemego (Ryc. 5). Wiosną w rezerwacie obserwuje się wiele gatunków ptaków przelotowych i gniazdujących.

Mokradła bywają niesłusznie uznawane za nieużytki, a są to bezcenne ekosystemy będące ostoją bioróżnorodności. Przedstawię kilka ciekawych gatunków roślin i zwierząt z pogranicza wody i lądu.

Piękną rośliną mokradeł jest bobrek trójlistny (*Menyanthes trifoliata*) z rodziny bobrkowatych, zwany trojanem, bobrowniczkiem albo koniczyną błotną (Ryc. 6). Kwitnie masowo od czerwca do września, tworząc białe kobierce. Ma grube pełzające kłącze, z którego pionowo wyrastają nagie łodygi i groniaste kwiatostany. Pojedyncze kwiaty o promienistej sy-



Ryc. 4. Rozlewisko i stare wierzby. Fot. M.Olszowska.

Zgodnie z Konwencją Ramsar mokradło to obszar leżący na pograniczu środowiska wodnego i lądowego. Obejmuje więc obszary bagienne (Ryc. 1, 2), torfowiska (Ryc. 3), rozlewiska (Ryc. 4), wszelkie wody śródlądowe, np. jeziora, stawy, rzeki oraz płytkie przybrzeżne wody morskie.

metrii mają barwę biało–różową. Korona składa się z pięciu biało owłosionych płatków odgiętych do tyłu. Liście są potrójne, na długich ogonkach, gorzkie w smaku. Zapach kwiatów przyciąga muchy, chrząszcze, a także pszczoły. Bobrek uznawany jest za roślinę leczniczą. Napar z jego liści ma właściwości

przeciwzapalne, pobudza wydzielanie soków żołądkowych, pomaga pozbyć się jelitowych pasożytów, leczy też anemię i migreny.



Ryc. 5. Jezioro Łuknajno z wieży widokowej. Fot. M.Olszowska.

Czermień błotna (Ryc. 7) nazywana też wodną wszą (*Calla palustris*) z rodziny obrazkowatych jest rośliną atrakcyjną, ale trującą. Roślina osiąga wysokość 15–40 cm. Posiada poziome kłącze z korzeniami przybyszowymi. Sercowate ogonkowe liście wyrastają w dwóch szeregach na całej długości kłącza. Czermień kwitnie od maja do końca lipca. Kolbowaty kwiatostan wyrasta na grubej wysokiej szypule (ok. 30 cm). Pochwa kwiatostanu jest płaska i biała, ale może też być częściowo lub całkowicie zielona. Czermień jest jednopienna, to znaczy, że w kolbach występują zarówno kwiaty żeńskie, jak i oddzielne kwiaty męskie. Aby zapobiec niekorzystnemu samozapyleniu słupki dojrzewają wcześniej niż pręciki (przedsłupność). Kwiaty zapylają owady. Owocami są jagody zebrane w owocostan, najpierw zielone, a po dojrzeniu czerwone. Otoczone śluzem nasiona rozsiewa woda.



Ryc. 6. Bobrek trójlistny. Fot. M.Olszowska.



Ryc. 7. Czermień błotna z niedojrzałymi owocami. Fot. M. Olszowska.

Rośliną o ciekawych kwiatach jest mało liczna śledziennica skrętolistna (*Chrysosplenium alternifolium*). Należy do rodziny skalnicowatych i podobnie jak bobrek i czermień, posiada kłącze pełzające, wytwarzające długie rozłogi. Trójkanciasta łodyga osiąga wysokość do 20 cm. Liście o blaszkach karbowano–wrębnych są ułożone skrętolegle. Śledziennica kwitnie wczesną wiosną. Kwiaty ma niepozorne, żółto-zielone, zebrane w baldachogrono. Rolę okwiatu pełnią działki kielicha, brak jest płatków korony. Powabnię stanowią złocistożółte liście przykwiatowe (Ryc. 8). Roślina jest samopylna, ale wytwarza część



Ryc. 8. Śledziennica skrętolistna. Fot. M.Olszowska.

kwiatów przedsłupnych i te zapylane są przez owady oraz ślimaki. Dawniej używano jej do leczenia schorzeń śledziony, stąd nazwa śledziennica.

Trujący półkrzew psianka słodkogórz (*Solanum dulcamara*) jest zielny w górze, a zdrewniały w dolnej części pędu. Należy do rodziny psiankowatych, jak ziemniak i pomidor. Osiąga wysokość 0,3–1,8 m. Roślina jest z zewnątrz słodka, zaś wewnątrz gorzka (stąd pochodzi nazwa rośliny). Ogonkowe liście są sercowato–jajowate, na szczycie zaostrzone, a u nasady posiadają jedną lub dwie łatki. Atrakcyjne zwisające kwiaty są zebrane w szczytowe lub boczne podbaldaszki. Korona posiada pięć fioletowych płatków, szeroko rozstawionych. Ciekawie wygląda środek kwiatu. Pojedynczy słupek otoczony jest pięcioma pręcikami, których żółte pylniki są zrośnięte w



Ryc. 9. Psianka słodkogórz. Fot. M.Olszowska.

rurkę (Ryc. 9). Roślina kwitnie w lipcu i w sierpniu. Owocem jest soczysta zielona jagoda, która po dojrzeniu zmienia barwę na czerwoną.

Na pachnących kwiatach sadźca konopiastego (*Eupatorium cannabinum*) uwijają się motyle, trzmiele, pszczoły i bzygi – aż miło popatrzeć. Sadziec konopiasty należy do rodziny astrowatych. Posiada prosto wzniesioną, bruzdowaną łodygę, czerwonawą jak u rabarbaru, o wysokości 50–170 cm, górą krótko owłosioną. Liście są naprzeciwległe, dłoniasto trójdzielne, ale występują też odcinki lancetowate, zaostrzone, ząbkowane, krótkoogonkowe. Jak wszystkie astrowate sadziec wytwarza kwiatowe koszyczki. Kwiaty są obupłciowe, drobne, cylindryczne, rurkowate. Korona bywa brudnoróżowa, czasem biała, a kielich ma postać puchu. Koszyczki zebrane są w gęste baldachogrona (Ryc. 10). Sadziec kwitnie od lipca do września. Owocem jest brunatna niełupka, a nasiona rozsiewa wiatr.

Odmienne formy morfologicznie w zależności od siedliska tworzy rdest ziemnowodny (*Persicaria amphibia*) z rodziny rdestowatych. Gatunek rośnie w środowisku wodnym oraz na lądzie. Rdest bagien-



Ryc. 10. Sadziec konopiasty. Fot. M.Olszowska.

ny posiada jasne kłącze, z korzeniami przybyszowymi położonymi płytko w dnie zbiornika wodnego. Jego łodyga jest pływająca, dęta, naga i długa do 3 m. Liście są skrętoległe, pływające, nawoskowane. Blaszki są lancetowate całobrzegie lub drobno ząbkowane. Rdest kwitnie od czerwca do sierpnia. Kwiatostany osiągają długość do 6 cm i szerokość 1 cm. Są osadzone na wystających z wody szypułach o długości nawet do 7 cm. W kwiatostanach bywa od 30 do 150 kwiatów. Okwiat najczęściej jest różowy lub czerwony (Ryc. 11). Kwiaty na poszczególnych roślinach różnią się długością słupków. Mogą to być kwiaty obupłciowe z wystającymi pręcikami i krótką szyjką



Ryc. 11. Rdest ziemnowodny. Fot. M.Olszowska.

słupka albo kwiaty żeńskie z długą szyjką słupka, ale ze zredukowanymi pręcikami. Rozwijają się kolejno

od dołu kwiatostanu ku górze. Otwierają się w ciągu dnia. Zapylenia dokonują owady zwabione barwnym okwiatem, zapachem i nektarem. Owocami są drobne, brązowe orzeszki roznoszone przez wodę i wodne zwierzęta. Rdest lądowy jest ekspansywnym chwastem rozmnażającym się przez podziemne kłącza.

Na terenach podmokłych zaobserwujemy znane wszystkim bociany białe, żurawie i nadwodne drapieżne ważki. Jednak nie każdy będzie miał szczęście spotkać żółwia błotnego (*Emys orbicularis*). Ten gatunek jest jedynym rodzimym nizinnym gatunkiem żyjącym naturalnie w Polsce. W środowisku może



Ryc. 12. Żółw błotny. Fot. M.Olszowska.



Ryc. 13. Ważka płaskobrzucha – samica. Fot. M.Olszowska.

przeżyć powyżej 100 lat. Zamieszkuje nieduże, zarastające jeziorka, bagna, leśne oczka wodne oraz siedliska związane z wodami i gęstą roślinnością. Jest sprawnym drapieżnikiem polującym w wodzie. Odżywia się zwierzętami wodnymi, owadami, larwami, małżami, ślimakami, małymi rybami, płazami i kijankami. Żółwi pancerz to dwie skorupy: lekko wypukły grzbietowy karapax i płaski brzuszny plastron.

Karapax zbudowany jest z regularnych rogowych tarcz w barwie oliwkowobrązowej. Na każdej większej tarczy widoczne są żółte kreski, które rozchodzą się promieniście od jednego punktu. Zaś plastron pokrywają duże nieregularne jasne plamy. Głowa, szyja i kończyny posiadają drobne żółte plamy (Ryc. 12). Zdarzają się okazy czarne, bez plam. Długość karapaxu samców wynosi 14–17 cm, zaś samice posiadają karapax o 2 cm dłuższy. Samice są także cięższe od samców, przeciętnie ważą od 0,8 kg do 1 kg, a samce maksymalnie 0,8 kg. Źrenice oczu tych gadów są okrągłe. Samce i samice różnią się jednak barwą tęczówek. Samce posiadają tęczówki rudo-pomarańczowe albo brązowe, zaś oczy samic mają żółte plamki i żółte tęczówki. Żółw błotny dobrze pływa i nurkuje, a palce jego kończyn połączone są błoną pławną. Ostre pazury na palcach pomagają w polowaniu pod wodą. Choć żółw nie posiada zębów, to bardzo dobrze radzi sobie z kawałkowaniem ofiary dzięki rogowym szczękom i wspomnianym pazurom. Żółwie oddychają powietrzem atmosferycznym, mogą przebywać pod wodą około godziny. Zwierzęta te są zmiennocieplne, na lądzie lubią wygrzewać się na słońcu. Jednak trudno je wtedy spotkać, bo są płochliwe i ostrożne. Gad na zimę zagrzebuje się w mule zbiornika wodnego. Budzi się wiosną, w kwietniu, czasem w maju. Żółwica składa jaja na przełomie maja i czerwca do wykopanej na lądzie jamy w miejscu suchym i nasłonecznionym. Jama lęgowa to dołek głęboki na 12–16 cm i średnicy ok. 10 cm, do którego prowadzi tunel. Podczas składania jaj samica wkłada do tunelu kończynę i przesuwa nią kolejno składane jaja do komory lęgowej. Przeciętnie jest to 6–16 jaj w cienkich skorupkach o wymiarach ok 2×3 cm. Po złożeniu jaj samica zasypuje i maskuje wejście do gniazda. Młode żółwiki mają długość 2,5 cm i wychodzą z jaj pod koniec sierpnia. Ich pancerzyki są miękkie, dlatego w czasie wędrówek do zbiorników wodnych wiele bezbronnych młodych pada ofiarą drapieżników. Pancerz twardnieje dopiero po 6 latach. Żółw błotny jest gatunkiem bardzo rzadkim. Znajduje się w Czerwonej Księdze IUCN w kategorii bliski zagrożenia, a także wpisany jest do Polskiej Czerwonej Księgi Zwierząt jako gatunek wysokiego ryzyka zagrożony wyginięciem. Podlega również dyrektywie habitatowej, stanowiącej razem z dyrektywą ptasią podstawę europejskiego systemu ochrony przyrody Natura 2000.

Nad wszelakimi siedliskami wodnymi napotkamy ważki, rząd drapieżnych, starych ewolucyjnie owadów o przeobrażeniu niezupełnym, smukłym ciele z krótkim tułowiem i wydłużonym odwłokiem. Ważki są dynamicznymi i szybkimi lotnikami. Potrafią latać we wszystkich kierunkach, wykonywać błyska-

wiczne zwroty i zawisać nieruchomo jak helikopter. Sprawny lot, kształt ciała, wielkie oczy złożone na dużej głowie, odnóża zaopatrzone w sztywne szczeciny i maska, czyli zmodyfikowany aparat gębowy typu gryzącego, to cechy gwarantujące udane polowanie. U większości gatunków ważek jest wyraźnie zaznaczony dymorfizm płciowy.

Pospolitą ważką jest ważka płaskobrzucha (*Libellula depressa*) z podrzędu ważek różnoskrzydłych. Jej ciało jest krępe, szerokie, spłaszczone, o długości 48 mm i rozpiętości skrzydeł 80 mm. Ubarwienie przedniej części ciała samic jest brunatno–żółte, a odwłoka złoto–żółte, które w późniejszym wieku brązowieje. Na tułowiu występują dwa jasne pasy oraz brunatne trójkąty, po jednym u nasady każdego skrzydła (Ryc. 13). U samca tułów jest poszarzały, a odwłok niebieski. Od maja do połowy lipca nad stojącymi, mało zarośniętymi wodami zobaczymy latającego i polującego samca, który jest zawziętym terytorialistą. Natomiast samice spotkamy najczęściej w lasach. Jednak, gdy przychodzi czas składania jaj, pojawiają się nad wodami. Kopulacja odbywa się w powietrzu kilkakrotnie. Samice zrzucają zapłodnione jaja do wody albo na rośliny zanurzone w wodzie. Larwy żyją na dnie zbiorników wodnych. Są drapieżnikami. Bywa, że ich ofiarami padają dorosłe osobniki. Rozwój ważki trwa dwa lata.

Przyjrzymy się teraz gatunkom ptaków wodno-błotnych, często mylonym z innymi ze względu na pewne podobieństwa.

Wygląda na zwykłą kaczkę krzyżówkę, ale jest to



Ryc. 14. Krakwa – samiec. Fot. M.Olszowska.

bardziej oryginalny gatunek. Krakwa (*Mareca strepera*), bo o nią chodzi, należy do rodziny kaczkowatych (Ryc. 14). Kaczka ta bardzo nielicznie gniazduje w Polsce.

Krakwa jest nieco mniejsza od kaczki krzyżówki. Długość jej ciała wynosi 46–56 cm. W szacie godowej samiec ma głowę i szyję jasnobrązową z gęstymi, małymi rudobrązowymi plamkami. Dziób ciemnoszary, pierś jasną z ciemnymi plamkami, wierzch ciemnobrązowy z drobnym, jaśniejszym poprzecznym prążkowaniem. Boki szare z delikatnym, brązowym prążkowaniem. Brzuch biały, na skrzydle trójkolorowe lusterko szaro-czarno-białe, obrzeżone od przodu brunatnym pasem (Ryc. 14). Samica podobna jest do krzyżówki, od której różni się pomarańczowymi pasami po bokach dzioba i białym lusterkiem. Posiada barwę brązową z ciemniejszymi i jaśniejszymi plamkami. W szacie spoczynkowej samiec jest podobny do samicy. Jak inne kaczki krakwa jest roślinożerna, żywi się roślinami wodnymi i nasionami. Roślinną dietę uzupełnia drobnymi zwierzętami wodnymi. Samica wygrzebuje gniazdo na suchym lądzie, dobrze ukryte wśród roślinności, zawsze w pobliżu wody. Wyściela go starannie suchymi roślinami, a w czasie wysiadywania jaj uzupełnia wyściółkę ciemnym puchem z jasnymi końcami. Jaja w liczbie 6–14 wysiaduje przez okres 24–26 dni. Pisklęta są zagniazdownikami i po wykluciu są samodzielne, jednak przebywają pod opieką samicy. Młode swoim ubarwieniem przypominają matkę. Czasem obserwuje się u tego gatunku organizowanie przedszkoli dla piskląt. Polega ono na tym, że kilka samic wodzących młode łączy je w jedno stadko i wspólnymi siłami dba o ich bezpieczeństwo i rozwój. Gatunek jest pod ochroną. Znajduje się w Czerwonej Księdze Gatunków Zagrożonych Międzynarodowej Unii Ochrony Przyrody (IUCN) w kategorii najmniejszej troski. Wymieniony jest także w dyrektywie ptasiej europejskiego systemu ochrony przyrody Natura 2000.

Kokoszka zwyczajna, inaczej kurka wodna (*Gallinula chloropus*), to czarny ptak średniej wielkości, z ciemnobrązowym grzbietem. Na boku ciała widoczny jest biały pas biegnący równolegle do dolnego brzegu skrzydeł. Kokoszka posiada żółtozielone nogi z długimi cienkimi palcami, które umożliwiają jej poruszanie, w grząskim terenie. Dziób ptaka jest czerwony i ma żółty koniec. Rzuca się w oczy rogowa czerwona blaszka na czole. To uderzające podobieństwo do pospolitej łyski. Zbieżność wyglądu nie jest przypadkowa, bo te gatunki są blisko ze sobą spokrewnione. Należą do rodziny chruścieli. Kokoszka jest jednak mniejsza i smuklejsza. Płynąca po wodzie kurka jest wysoko wynurzona nad wodę i kiwa równomiernie ogonem i głową (Ryc. 15). Ptaki najchętniej zasiedlają niewielkie zbiorniki wodne z gęstymi zaroślami, śródpolne rozlewiska, stawy, a nawet podmokłe łąki. Część ptaków jesienią emigruje, a część

zimuje. Kokoszki są niesłychanie ostrożne, podobnie jak żurawie. Co ciekawe, podczas toków to samice walczą między sobą o samca. Samiec wybiera swój rewir i buduje gniazdo, albo na lądzie blisko wodnych zarośli albo na połamanych trzcinach na wodzie. Zawsze jednak gniazdo jest dobrze ukryte w zaroślach. Jaja wysiadują rodzice na przemian przez okres



Ryc. 15. Kokoszka wodna. Fot. M.Olszowska.

17 do 22 dni. Wyklute pisklęta opuszczają gniazdo po kilku dniach. Samiec poświęca wychowaniu potomstwa więcej czasu niż samica. Młode karmione są pokarmem mieszanym. Ptak w ciągu roku wyprowadza 1 lub 2 lęgi. Gatunek jest objęty ścisłą ochroną. Wymieniony również w dyrektywie ptasiej europejskiego systemu ochrony przyrody Natura 2000.

Tereny podmokłe i zabagnione postrzegane są jako niedostępne i dzikie. Są owiane tajemnicą. Do dziś kojarzą się z wiedźmami, diabłami, komarami i malarycznym mikroklimatem. Nadal panuje przekonanie, że bagno wciąga, że można się w nim utopić. Jednak mimo przesądów trzeba przyznać, że mokradła z pewnością nie są nieużytkami, a raczej „pożytkami", biorąc pod uwagę ich niezaprzeczalne wielofunkcyjne znaczenie i zagrożenia związane z ich osuszaniem. Mokradła spełniają ważną rolę w ochronie różnorodności biologicznej. Nie można zapominać, że trwa jeszcze Dekada Ochrony Bioróżnorodności ogłoszona przez ONZ (2011–2020). To dla nas ważne przesłanie i przestroga. Pora zrozumieć, że nasza przyszłość naprawdę zależy od mokradeł.

mgr Maria Olszowska, Mrągowo
e-mail: marjolsz@ interia.pl
emerytowana nauczycielka biologii z Mrągowa

WCZESNOWIOSENNE RUSAŁKI

Kiedyś postrzeganie przyrody było powiązane z demonami i wierzeniami. Wiele elementów dawnego świata zachowało się w nazwach (także gatunkowych) zwierząt, na przykład nimfy, topielice, rusałki czy świtezianki. W ludowych wierzeniach rusałki były uosobieniem piękna. Jawiły się jako urodziwe, nagie dziewczęta z rozpuszczonymi, długimi włosami. Wabiły do siebie młodzieńców ową urodą i pięknym śpiewem. Tych, którzy je dotknęli, zabijały poprzez łaskotanie lub opętańczy taniec. Czasem zadawały zagadkę i jeśli młodzieniec poprawnie odpowiedział, mógł odejść w spokoju.

Motyle rusałki posiadają niektóre cechy demonicznych rusałek ze starych ludowych wierzeń. Podziwiamy urodę tych motyli, wspaniałe zestawy kolorów ich skrzydeł, barwne plamki i oczka. W trakcie życia motyle stale się zmieniają od jaja przez larwę (gąsienicę) potem przechodzą stadium poczwarki, aż do pięknego dorosłego osobnika (*imago*). Te zmiany są tajemnicze, a dla wielu wciąż pozostają intrygującą zagadką. I tak, jak demoniczne rusałki, niektóre motyle nie cieszą się wśród ludzi dobrą reputacją. Do takich należy rusałka żałobnik (*Nymphalis antiopa*), duży motyl samotnik o rozpiętości przednich skrzydeł nawet do 90 mm. W ludowych wierzeniach żałobnik uchodził za wyklętego. Jego zimowanie w ludzkim domostwie miało zwiastować rychłą śmierć któregoś z domowników. Trudno dociec, skąd pochodzi nazwa tego ładnego motyla. Czy nazwa żałobnik wywodzi się od tego właśnie przesądu czy może od ciemnego ubarwienia przypominającego żałobny strój??? Skrzydła tej rusałki z wierzchu mają aksamitną czarno-wiśniową barwę z zewnętrzną żółtą obwódką oraz rzędem błękitnych plamek wzdłuż obwódki od strony wewnętrznej (Ryc. 1). Ubarwienie spodniej strony skrzydeł jest ciemne, mało atrakcyjne (Ryc. 2). Żałobnik to doskonały lotnik, szybuje majestatycznie, z wielką gracją. Motyla spotyka się w całej Polsce, głównie w lasach. Wśród motyli żyje najdłużej. Dożywa nawet 11 miesięcy. Rusałka żałobnik zimuje w postaci dorosłej w spękaniach kory drzew, dziuplach, a nawet w piwnicach i na strychach. Wybudza się pod koniec marca. Zobaczymy go wczesna wiosną, kiedy samotnie spija sok (oskołę) na zranionych brzozach, z którymi związał swoje życie. Bowiem samica po przezimowaniu i zapłodnieniu składa żółte jaja w pakietach nawet po 100 i spiralnie przylepia je dookoła gałązki brzozy, osiki, wiązu lub wierzby i na tych drzewach żerują później gąsienice. Okres larwalny trwa ok. 3 tygodni. Przez pierwszy okres swojego istnienia gąsienice żyją gromadnie w utworzonych oprzędach z liści brzozy, dopiero w ostatnim stadium rozpoczynają samotne życie. Przepoczwarzanie odbywa się na niskich krzewach. Dorosłe motyle pojawiają się w połowie lipca i mogą żyć aż do początku czerwca następnego roku, ponieważ żałobnik wydaje w ciągu roku tylko jedno pokolenie.



Ryc. 1. Wierzchnia strona skrzydeł żałobnika. Fot. M.Olszowska.



Ryc. 2. Spodnia strona skrzydeł żałobnika. Fot. M.Olszowska.

Po białej, a ostatnio coraz częściej szarej zimie, wczesnowiosenne motyle czarują kolorami. Spośród nich większość stanowią zimujące w postaci imago rusałki pawiki, ceiki, pokrzywniki oraz rzadsze wierzbowce i przedstawione żałobniki. Po zimowaniu barwy ich ciała bywają wyblakłe, a skrzydła mogą być uszkodzone. Motyle wiosną chętnie siadają na nagrzanej ziemi i na pniach drzew oraz spijają nektar z wierzbowych bazi. Obserwacja wczesnowiosennych

rusałek wymaga benedyktyńskiej cierpliwości. Motyle te są płochliwe. Samce zaś terytorialne. Patrolują swój rewir, przepędzając inne motyle ze swojego terenu. Nie usiedzą długo w jednym miejscu. Rusałki doskonale kamuflują się wśród obumarłych zimą roślin. O ile wierzch ich skrzydeł jest kolorowy, o tyle spodnia strona jest poszarzała i przypomina do złudzenia uschnięte liście lub kawałki kory. Zaniepokojone motyle składają skrzydełka. Gąsienice omawianych rusałek posiadają kolczaste wyrostki służące do obrony przed drapieżnikami.



Ryc. 3. Rusałka drzewoszek. Fot. M.Olszowska.

Rusałka drzewoszek (*Nymphalis xanthomelas*), gdy natknęłam się na nią w marcu, siedziała na leśnej polanie i grzała się w wiosennym słońcu. Jest to dość rzadki motyl, wpisany na Polską Czerwoną Listę Rusałkowatych. Jego skrzydła o rozpiętości do sześciu centymetrów są brązowo-pomarańczowe z licznymi rozjaśnieniami. Na wierzchołkach obu przednich skrzydeł występuje biała półksiężycowata plamka. Są też okrągławe czarne plamy na górnych krawędziach tylnych skrzydeł (Ryc. 3). Odnóża tej rusałki posiadają żółte zabarwienie. Drzewoszki mają też inne upodobania pokarmowe niż pozostałe motyle. Nie są smakoszami nektaru i nie odwiedzają kwiatów. Ucztują na gnijących szczątkach roślin, odchodach zwierząt i lubią spijać soki wydzielane z ran drzew. Gąsienice żerują na roślinie żywicielskiej, którą jest leśna wierzba iwa. Imago lata od lipca do czerwca następnego roku z przerwą na sen zimowy.

Rusałka pokrzywnik (*Aglais urticae*) występuje od marca do października. Można ją spotkać na nasłonecznionych leśnych polanach, leśnych drogach, łąkach, w ogrodach oraz na terenach ruderalnych. Zimuje chętnie na poddaszach i w piwnicach. W sprzyjających temperaturach zaczyna być aktywna w marcu. Skrzydła pokrzywnika są intensywnie zabarwione, ceglastoczerwone. Skrzydła przedniej pary mają liczne żółte i czarne plamy. Tylne bliżej tułowia mają jednolitą ciemną barwę. Obrzeża skrzydeł są niebiesko-czarne z białymi plamkami (Ryc. 4).



Ryc. 4. Rusałka pokrzywnik. Fot. M.Olszowska.

Długość przedniego skrzydła wynosi około 2,5 cm, zaś rozpiętość skrzydeł sięga 5,2 cm. W kwietniu po kopulacji samiczka składa stosiki jaj na spodniej stronie liści pokrzywy. Gąsienice pojawiają się w kwietniu, są czarne i pokryte kolczastymi wyrostkami. Po drugim linieniu uzyskują żółte podłużne pasy. Przepoczwarzają się na łodygach pokrzywy lub innej rośliny. Motyle nowego pokolenia pojawiają się na przełomie maja i czerwca. W ciągu roku rusałka pokrzywnik wydaje od dwóch do trzech pokoleń.

Niezwykle piękna jest rusałka pawik (*Aglais io*) i tak charakterystyczna, że nie można jej pomylić z innym motylem. Rozpiętość jej skrzydeł wynosi od 4,5 cm do ponad 6 cm. Wierzch skrzydeł jest jaskrawoczerwony, zaś wierzchołki każdego skrzydła



Ryc. 5. Rusałka pawik. Fot. M.Olszowska.

są przyozdobione „pawim oczkiem", czyli plamką imitującą oko. Szczególnie barwne są oczka na drugiej parze skrzydeł, z czarnym środkiem przyozdo-

bionym niebieskimi elementami (Ryc. 5). Fałszywe oczy działają jako odstraszacze drapieżników i mogą uratować motylowi życie. Podobnie jak inne rusałki, pawik zimę spędza w piwnicach, na strychach i w innych zakamarkach ludzkich zabudowań. Pawiki wiosną chętnie spijają nektar z kwiatów wierzby. Wydają dwa pokolenia w roku, na wiosnę i w lecie. Przed kopulacją samiec musi zaimponować samicy swoją wytrwałością. Samiczka przez wiele godzin ucieka przez przyszłym wybrankiem, zmuszając go do owej wytrwałości. Samiczka składa kilkaset jaj na spodniej stronie liści pokrzywy. Gąsienice wylęgają się po 1–2 tygodniach. W ostatnim stadium są aksamitnie czarne, z mnóstwem białych kropek i z długimi rozgałęzionymi kolcami służącymi do obrony przed drapieżnikmi. Przepoczwarzają się już na innych roślinach. Dorosłą postać możemy obserwować praktycznie przez cały rok, oprócz przełomu czerwca i lipca. Motyle nowego pokolenia pojawiają się w lipcu. Prawie zawsze widzimy je, gdy zanurzają swoje długie ssawki w różnorodnych kwiatach.



Ryc. 6. Rusałka ceik. Fot. M.Olszowska.

Rusałką o oryginalnie postrzępionych skrzydłach jest rusałka ceik (*Polygonia c-album*). Motyl występuje zazwyczaj pojedynczo i można go spotkać od wczesnej wiosny do końca czerwca (osobniki zimujące), a następnie od lipca do późnej jesieni. Motyl zamieszkuje tereny ruderalne, ogrody, leśne polany i ścieżki. Skrzydła posiadają rozpiętość 45–50 mm. Wierzch skrzydeł jest rudy z czarnymi plamkami i brunatną obwódką zewnętrzną, na której znajdują się żółto-rude plamki (Ryc. 6). Po złożeniu skrzydeł wygląda zupełnie jak uschnięty listek. Spód jest zmienny, u osobników drugiego pokolenia jest ciemobrunatny lub z metalicznie zielonawym nalotem. Na spodzie tylnego skrzydła występuje biały znak przypominający literę c (Ryc. 7). Motyl na przedwiośniu biesiaduje na baziach wierzby, później żywi się nektarem kwiatowym różnych roślin, sokiem z fermentujących owoców, a także płynami z gnijących odchodów i padliny. W ciągu roku rozwija dwa pokolenia. Samica składa zielone jaja pojedynczo na wierzchu liści pokrzywy zwyczajnej, chmielu zwyczajnego, wiązu pospolitego i wierzby iwy.



Ryc. 7. Spodnia strona skrzydeł rusałki ceik. Fot. M.Olszowska.

Gąsienice żerują od początku maja do końca sierpnia. Na roślinie żywicielskiej przebywają również w stadium poczwarki. Drugie pokolenie pojawia się w lipcu.

Jesienią rusałki stają się mało wybredne jeśli chodzi o pokarm. Muszą się najeść do syta, bo czeka je okres zimowania. Dlatego jesienią zalatują w okolice ludzkich siedlisk, a nawet wlatują do mieszkań, na strychy i do piwnic. Nie należy ich niepokoić.

Wraz z postępującymi zmianami klimatu zmienia się obszar występowania wielu zwierząt. Naukowcy zaobserwowali zmiany występowania niektórych europejskich motyli, które przenoszą się bardziej na północ lub w wyższe rejony gór. Dotyczy to również rusałki pokrzywnik i rusałki ceik. Cieszmy się więc z ich obecności, podziwiajmy ich urodę, póki jeszcze są z nami...

mgr Maria Olszowska, Mrągowo
e-mail: marjolsz@ interia.pl
emerytowana nauczycielka biologii z Mrągowa

Wszechświat 1910, Tom XXIX, nr. 9, Str. 134-137 (pisownia oryginalna)

WYBUCH WEZUWIUSZA w r. 1631 I SPÓŁCZESNY POLSKI OPIS JEGO.

*W r. 1631, po kilkusetletniej przerwie (od r. 1036), nastąpił wybuch Wezuwiusza, zaliczany do najstraszniejszych, jakie tylko notują dzieje tego wulkanu. Wybuch ten jest tem dla nas interesujący, że posiadamy spółczesny polski opis jego *). Ze względu na wielostronną ważność zabytku tego podajemy tu jego streszczenie.*

Opis ten, niestety, nie jest skreślony przez świadka naocznego; jest tylko kompilacyą ułożoną na podstawie sześciu relacyj włoskich. Bądź co bądź jednak kompilacya ta ułożona została przez człowieka, który na czterdzieści lat przed wybuchem bawił w Neapolu i dokładnie zapoznał się z osobliwościami tego miasta i jego okolic.

Po karcie tytułowej, na której odwrotnej stronie znajduje się wizerunek góry zionącej ogniem i kłębami dymu, a wznoszącej się ponad leżącem nad morzem miastem, następuje przedmowa „do czytelnika rozsądnego". W przedmowie tej autor zwierza się, że czytanie opisów - „zapału" Wezuwiusza przypomniało mu olbrzymią Niniwę, głowicę państw asyryjskich, do której Pan Bóg wyprawił ongi w legacyi proroka Jonasza, aby, biegając po jej ulicach, przypominał w kazaniach swoich mnogiemu jej ludowi srogi miecz sprawiedliwości boskiej, wiszący nad jego karkiem. Tutaj, w Neapolu, w legacyey Jonaszowi podobnej wyprawiona została góra, stworzenie nieżyjące, która swojem niemem (t. j. w słowa nie ujętem), a jednak strasznie głośnem kazaniem ma wzruszać ludzi do dobrego. Głos tego „górnego kazania ognistego" zaczyna się rozchodzić po wszystkiem chrześciaństwie i to właśnie pobudziło autora do zadania sobie pracy, aby dojście jego do uszów polskich zostało ułatwione i przyśpieszone.

W następującym po przedmowie rozdziale l-ym rozbierane jest pytanie, na co góry ogniste zostały stworzone. W rozwiązywaniu tego zagadnienia autor nie radzi iść tropami dawnych onych filozofów pogańskich, którzy w takich okazyach tylko o przyczynach przyrodzonych przypadków takowych dyszkurowali, a których wiele innych między chrześcijany, u świata i u samych siebie sapientów, mędrków, naśladuje. Człowiekowi chrześcijańskiemu przystoi pogląd inny: zapomocą gór ognistych Bóg pragnie przypominać ludziom potęgę swoję i pobudzać ich do wystrzegania się obrazy i przestępstwa przykazań jego. W tym celu góry te rozsiane są we wszystkich częściach świata nietylko starego, ale i nowo znalezionego. Pod górami ognistemi w nieznanej nam głębokości znajdują się lochy i maclochy podziemne takiej własności, przyrodzenia i przymiotów, że się w nich rodzą i gromadzą materye tłuste i siarczyste, których zapalanie się jest właśnie przyczyną zapałów (wybuchów) tych gór.

Do najprzedniejszych gór ognistych należy ta, której świeżemu zapałowi teraz się świat dziwuje, Vesuvius zdawna zawżdy od łacinników zwana, a od włochów Somma. Której też zapałowi chcąc się zblizka przypatrzyć i o nim pismem co podać światu, zacny on filozof i pisarz pogański Plinius starszy, barziej około pisania swych ksiąg, niżeli koło zdrowia czuły, będąc okrom tego bardzo dychawiczny, marnie tam dymem siarczystym zprędka zaduszony umarł.

Rozdział 2-gi traktuje o tem, gdzie jest ta góra Vesuvius, co za wielkość jej, jak dawno i jak często ogniami swemi świat straszyła. Jest tu podana krótka wiadomość o sześciu znanych historyi wybuchach Wezuwiusza, które poprzedziły wybuch jego w r. 1631.

W rozdziale 3-im zaczyna się właściwy opis wybuchu w r. 1631, który tutaj przytaczamy w pewnem skróceniu.

„Nie przykrzył się Wezuwius, ani szkód ani strachów czynił ludziom przez lat kilkaset, i owszem do pożytków i rekreacyj i uciech ich przystojnych służył onym wielce i znacznie. Nie tylko bowiem miast i miasteczek znacznych i wsi wokoło i lasów pożytecznych pełno było, ale też na jegoż samego wielkości górnej przedni panowie i szlachta neapolitańska i stanów rozmaitych ludzie mieli swe wioski, piękne folwarki, bogate pałace, bardzo kosztowne budowania, ogrody i winnice zacne i wielkie, z których przednie wina włoskie, greco di Somma i lacrima nazwane, zbierali w obfitości. I nie widać było z góry tej podobieństwa żadnego do tego zapału; albowiem chciwi widzenia, co się też w tej zdawna otwartej otchłani jej działo, gdy z przewagą na dół po rozpadlinie onej spuszczali się, oczu i uszu ku głębokości niezmiernej nadstawiając, szum tylko okrutny jakgdyby wody bieżącej sły-chiwali. A od r. 1625 przez lat cztery mgły i jakby dym, a zwłaszcza ku nocy, stamtądże widywać było.

Lecz z dopuszczenia Pańskiego pokój on tak pożyteczny górny, sąsiedztwo i służba dogodna, w wojnę wielce straszną i w rebelią bardzo szkodliwą obróciły się; i naczynie ono dobroci i szczodrobliwości Pańskiej (to jest ta góra) w dawaniu

ludziom tak wielkich pożytków, naczyniem jegoż sprawiedliwości w karaniu ich ciężkim i okrutnym stało się z przyczyn jemu i tak pokaranym, a nie nam wiadomym.

Przetoż roku tego blisko przeszłego 1631, dnia 16 grudnia, dwie godzinie przede dniem, we wtorek przed świętem św. Tomasza apostoła, t. j. w nocy z poniedziałku na wtorek po oktawie Niepokalanego Poczęcia przeczystej Matki Bożej (w której też właśnie nocy, godzin pięć przed tym zapałem tej góry, w Krakowie kościół nowy królewski śśw. Piotra i Pawła apostołów od ognia ledwie nie cudownie prawie był obroniony i wcale zachowany) taż góra Vesuvius po tak wielu lat milczenia słyszeć się dała. Nie starodawną swoją, ale nową paszczęką góra ta wpół wejścia, które było na nią z tamtej strony od morza, i na innych miejscach niektórych strasznie się otworzyła; z pukiem i grzmotem tak straszliwym i wielkim, jakoby strzelbę gwałtowną z jaknajwiększych dział wypuszczano; i z trzęsieniem ziemi tak srogim, że nietylko budynki i winnice, które na sobie nosiła, i bliskie miasteczka wzruszyła, ale też i samym miastem Neapolim straszliwie zatrzęsła, które zatrzęsienie dwakroć po małej chwilce przy onym srogim otwarciu ponowiło się.

Wybuchać zaraz z paszczęki onej, jakoby z otchłani jakiej abo okna i komina piekielnego, srogi i straszny dym począł, który na powietrzu chmury wielkości niewypowiedzianej czynił, farby sinej czarniawej, figury abo postaci kastowania abo wałów jakich, jednych na drugich usypanych abo ubudowanych, a prawie jako z piekła otwartego ku niebu się wywyższających i do niego szturmujących.

Począł się potym pokazować i ogień srogi, który o godzinie dwunastej w tenże wtorek zrana w samymże Neapolim już widać było. O godzinie szesnastej w tenże wtorek, gwałtownie już a prawie jakby piekło widome góra ona gorając, zaraz też paszczęką onąż, od ognia barziej otwartą, tak strasznie ryczeć i jęczeć zaczęła, że tego żadne pióro wypisać nie może. Paszczęką onąż taż gora z rykiem onym wyrzucała z siebie i wyrzygała kule abo sztuki ogniste, z gęstym dymem jakby z chmurą jaką zmieszane, a popiołu mokrego, wrzącego wiele w sobie mające.

Zarazem tegoż też czasu zaczęło się trzęsienie ziemi ustawiczne, które trwało bez przestanku aż do jednej w noc dnia tego, tak potężne, że nie było w samymże Neapolim pałacu ani budynku żadnego, któryby się z gruntem wzruszony nie trząsł; nie było drzwi, fort, fortek ani okien żadnych tak mocno zamienionych, zatarasowanych, wprawionych, wmurowanych, gwoździami i żelazem mocno zatwierdzonych, któreby były gwałtownie od onego trzęsienia ziemi nie skakały w swoich miejscach, choć na ten czas najmniejszego wiatru nie było. W Neapolim więc matki z dziećmi, nie dufając budynkom, w karetach i na wozach noclegowały po ulicach. W tenże czas rzeka dosyć wielka, która od miasteczka Torre dell Annunziata szła na młyny, zniknęła i młyny na suszy darmo stoją.

Zaćmiły potym słońce one chmury czarne popiołem tak, że ledwie jeden drugiego widział; a w ciemnościach onych straszne pomienione kule ogniste abo kawalce i sztuki ognia z gęstym dymem zmieszanego, jako jakie pioruny niewidane latające widać było. Puścił się za tym sposobem dżdża gęstego z onychże chmur i kul popiół czarniawy, smrodliwy, a tak gorący, że na kogo padł, tego abo zabił, abo okaleczył, abo opalił; a gdzie gromadnie padł, tam budynki obalał i zawalał, bo był (jako piszą) nad ołów cięższy i jak tenże rozpuszczony parzący. W Neapolim, gdzie rzedszy padał, taka była gęstwa jego, że zaledwie ludzie oddychać mogli; gdzie wszytko prawie osypał i jako żałobą jaką pałace, domy, rynki, ulice, ogrody, pola i drzewa pokrył. I tak trwał aż nazajutrz, t. j. do rana środy d. 17 grudnia, w który czas zniósł go zewsząd deszcz nagły i spłókał.

Taka była wielkość popiołu tego i tak daleko go ona moc ognia abo wiatru, ogniem i dymami wzruszonego, rzucała, że też z Apuliey i z Kalabriey, prowincyj neapolitańskich odleglejszych od góry tej, posłano wskok z nim, jako z cudem jakim, do Neapolim, nie wiedząc, że z Wezuwiusza wypadał. Apulię wszytką aże do Tarentu, na dwie piędzi wysoko leżąc, tak okrył, że bydło po polach żywności nie miało. Do miasta Lecce, ośm dni jazdy od Neapolim i góry tej leżącego, w godzin siedm popioł onże zaleciał; i w tenże wtorek d. 16 grudnia około godziny 23, sposobem dżdża bardzo gęstego padać począwszy, i powietrze tak, że się ludzie wespół widzieć nie mogli, zaćmiwszy, aże do piątej godziny w noc padał na dobrą dłoń wysoko. Gdzie, gdy go zrana nazajutrz deszcz oblał, zczerniał straszno i jeszcze barziey obywatele tameczne potrwożył.

Nocy tejże, która była ze Wtorku na środę, o jednej godzinie w noc trzęsienie ono ziemi tak straszne, ustawicznie trwające, poczęło się przerywać, przestając tak długo, coby pacierz zmówił; jednak gdy się znowu zaczynało, barziey niżeli przedtym zawżdy się czuć dawało.

Tejże nocy, t. j. jeszcze dobrze przed świtem, we środę nazajutrz po otwarciu góry i nastąpieniu rzeczy już opisanych, wyrzygnęła taż góra onąż paszczęką pałającą ze wnętrzności swych

zepsowanych gwałt wielki popiołu mokrego, smrodliwego, wrzącego i kamienie barzo wielkie, średnie i małe, ogniem pałające, i daleko barzo na pół ósmej mili polskiej rozniosła wokoło, raniąc i zabijając kogo trafiła kamieńmi i popiołem onym. Wielkość jednego z tych kamieni, który padł w winnicę Collegium ojców jezuitów w mieście Nola, mało nie milę naszą polską od góry tej leżącem, zapewne wiedzą i piszą doświadczywszy, że go ośmią wołów, próbując, z miejsca ruszyć nie możono. Co się żadnemu bacznemu niepodobna zdać nie będzie, wspomniawszy, jako ciężkie kule działa daleko zanoszą z niewielkiej dzialnej rury, której dziura, by i największa, do otwarcia tej góry żadnei proporciej niema i do mocy ognia abo „wiatru, takie rzeczy z niej wyrzucającego.

Tegoż czasu taż góra pozawalała swym popiołem, popaliła swym ogniem i potłukła swemi kamieńmi różne miasta, miasteczka i wsi rozmaite, o których wniwecz obróceniu dopiero w piątek raniuchno dowiedziano się w Neapolim, z niewypowiedzianym płaczem tych, którzy byli ubóstwa swego odbiegli, z gardłem uchodząc.

Tegoż rana w tęż środę d. 17 grudnia ogień on tak gwałtowny, strawiwszy już większą część góry i okno ono abo paszczękę na trzy ćwierci mili naszej polskiej, t. j. około trzech mil włoskich przynajmniej rozprzestrzeniwszy, który dotąd wzgórę na powietrze popiół i kamienie z wielką szkodą wszędy wymiotał, obrócił się na dół i wypadł jako w powodzi niezmiernej rzeka jaka bystra abo staw jaki nakształt jeziora wielki, zewsząd groble przerwawszy, i lać się na dół począł i z nim wespół woda wielka, siarczysta i wrząca. Rzeka ognista zewsząd z góry onej wypadła z hukiem i szumem niesłychanym, kamienie topiąc i w popiół obracając, a drugie wielkie z sobą porywając; jednak z tej strony ku morzu wiećej jej płynącej widać było. Wielkość" tej ognistej rzeki z siarczaną wodą była tak wielka i tak potężna a gwałtowna, że lasy całe z ziemi wyrywając z sobą niosła, domy także i budynki zupełne i kamienie haniebne. Czego sama, pędem niewypowiedzianym bieżąc, nie obaliła, to wielkością i wielością oną płynącego drzewa i innych ciężarów psowała, waląc i z gruntów wywracając i z ziemią równając pałace i folwarki i wsi rozmaite. Drogi pospolite pozawalała kupami wielkiemi drzewa niedogorzałego, kamieńmi, popiołem i mieszaniną materyj różnych tak, że będzie potrzeba tysiącami robotników na ponowne ich otwarcie.

W siedmiu miejscach, częścią ku miastu, częścią nad brzegiem morskim, tamże niedaleko tej góry ziemia się też otworzyła i na kilkaset ludzi po polach będących, wieśniaków i pastuchów, pożarła i popaliła; z otwórzelin onych ogień wielki, przez wiele dni gorający, wybuchał.

Gdy się te jamy nowe ogniste na brzegu morskim i indziej otworzyły, a rzeka też ona ognista częścią w toż morze wpadać poczęła, morze tak się rozgrzało u brzegów onych, że, jako w kotle w niem woda wrając, haniebną rzecz ryb pozabijała, których pełno pozdychałych po wierzchu pływało. Przed którym wrzeniem coś nie wiele toż morze tak od brzegów swych ustępowało daleko, mało nie na trzysta kroków, że nie tylko rozmaite naczynia wodne mniejsze, (t. j. łodzie rozmaite nakształt naszych szkut i dubasów) nie bez znacznej szkody wielu na suszej zostały, ale i same galery w niebezpieczeństwo się wdały. A to ustępowanie morza było tak znaczne, że w półtorej mili naszej w samym porcie neapolitańskimi wdrugiem miejscu tamże, Mola nazwanem, barzo znać go było, bo wszyscy widzieli galery ledwie nie oschłe na piasku. Lecz się potym prędko morze do brzegu wracało, z którego się jednak z gorącości onej tak kurzyło, że po nim jadący daleko omijać miejsca one wrzące musieli. Woda też ta siarczysta z góry jezioro nowe po lewej stronie tejże góry uczyniła, miasteczko Marygliano między inszemi zalawszy".

K. Koziorowski.

**) Zapał srogi gory neapolitanskiey, y nowa Niniwe, zacne Neapolim w żałobie. To iest ogień okrutny gory Wezuvius we Włoszech, którym w przeszłym grudniu, roku 1631, krolestwo „Neapolitańskie srogo Pan Bóg nawiedził, a zapał gniewu swego, y potęgę swą w karaniu ludzi przez rzeczy stworzone światu przypomniał na przestrogę wszytkim. Tudzież też dziwna pokuta y wielkie a wszelakiey pochwały godne nabożeństwa obywatelow neapolitanskich w tym razie na ubłaganie straszney sprawiedliwości Panskiey. Opisane po polsku z relacry o tym włoskich, z Rzymu, z Neapolim, y z Medyolanu, przez iednego kapłana zakonnego na pobudkę z tey okazyey ludzi do dobrego. Za dozwoleniem zwykłym.*

W Krakowie. U Franciszka Cezarego. Roku Pansk. 1633.

(Dokończenie). Wszechświat 1910, Tom XXIX, nr. 10, Str.149-151 (pisownia oryginalna)

Tejże środy trwało znów trzęsienie ziemi, coraz większe aże do dwudziestej godziny, od której on gwałt jego ustał; tylko tedy owędy po małej chwili

ziemia się wzruszała, jakby niejako oddychając. A za każdą wznową postrachów odnawiały się płacze i głosy, miłosierdzia od Pana wołających.

We czwartek, d. 18 grudnia, trzaski i puki, choć nie ognie i popioły, w górze onej ustały; w dzień ten nowe dymy ze starej od tak wielu set lat otwartej paszczęki góry onej, a nie z teraźniejszego otwarcia, nowo ludzie straszyły i ziemia drżeniem swym tedy owędy postrachów nowych czynić nie ustawała.

W piątek d. 19 grudnia trzęsienie ziemi, acz nie tak straszne jako pierwej, znowu się ponawiało, a ogień i popiół z góry nie ustawał. Nazajutrz, t. j. w sobotę przed Bożem Narodzeniem, góra strasznym płomieniem nietylko ku niebu wysoko gorzała, ale też i ku ziemi onąż ognistą rzekę z siebie lać nie przestawała, acz nie tak gwałtowną jako pierwej.

Niedziela z poniedziałkiem przed Bożem Narodzeniem wstrząsaniem się ziemi kiedy niekiedy, acz bez szkody, wiatry i wielkim popiołem i wielkimi dymy z góry były straszne.

Noc z poniedziałku na wtorek i z wtorku na środę wigiliej Bożego Narodzenia po wielkiej części niespokojne były dla nowego ziemi trzęsienia. Wigilia Narodzenia Pańskiego na pamiątkę Narodzenia tego, który między niebem a ziemią pokornem swem na świat przyjściem pokój uczynił, uspokojenie trzęsienia ziemi i umniejszenie dymów z góry i odmianę farby ich z czarnej strasznej w bielszą[1] za kolędę krainie onej i miastu Neapolim przyniosła.

Pierwszej nocy nowego roku teraźniejszego 1632 znowu kilkakroć ziemi trzęsienie i barzo straszne łyskawice z kurzawą z siebie dymu i wybuchaniem (jednak bez szkody) popiołów taż góra na nowe lato Neapolitanom dała. Jaki był szczodry dzień tychże Neapolitanów od tegoż ich niepewnego sąsiada dotąd jeszcze nie wiemy. Znać jednak, że nie było nic znacznie przykrego, bo de data d. 7 lutego znać dano z Rzymu, że dotąd góra popiołem i ustawicznemi dymy furiować się nie przestała, nic więcej nie przydawszy.

Toż masz czytelniku baczny i uważny krótkie, lecz dostateczne, ile się dotąd wiedzieć mogło, zapału tej góry, tak wielu ludziom szkodliwego, z rozmaitych pism o tym uczynione opisanie. Żaden jednak tego szczególnie wypisać nie może, jako wielkie szkody kraje one odniosły z tego nawiedzenia Pańskiego. Suma ich ta jest, że całe miasta i miasteczka rozmaite, wsi, folwarki i kosztowne pałace ze wszytkiemi dostatki, co w nich były, sady i ogrody wyśmienite, lasy i winnice barzo zacne i pożyteczne popiół on i ognie z góry tej wylatające z kamieńmi rozpalonemi poobalał, popalił, zniósł, wniwecz obrócił i pogrzebał. Padał on bowiem z onych chmur strasznych takiemi kupami, jako u nas, gdy taje, pada śnieg gwałtem z kościołów, abo z dachów wysokich. Potym zaś, co było jeszcze od ognia z góry onej z popiołem i z kamieńmi padającego nie popsowano, abo nie dopsowano, to rzeka ona straszna ognista i siarczana, na dół z góry się lejąca, zapałem, wielkością i nawałnością swą gwałtowną, z gruntu co mogła zarwać wywracając, w popiół obróciła.

Nad wszystko najdziwniejsze jest zachowanie wcale głównego samego miasta Neapolim, które za jeden wielki cud słusznie od wszystkich ma być miane. Czyniąc albowiem szkody tak wielkie w rzeczach, w budynkach i w ludziach na półósmej naszej mili polskiej wokoło, góra ta jednak Neapolim, w półtorej tylko mili naszej od siebie będącemu, przez wszytek ten czas srogością swą szkody żadnej nie uczyniła. Strachami tylo niezliczonymi widowisk ognistych już wspomnianych, dymów, chmur i popiołów drobniejszych i słyszeniem ryków onych z paszczęki swojej wychodzących i trzęsieniem ziemi trwożąc; którym jednak przez czas wszytek ani jedna biedna szopa w całym mieście nie jest obalona, choć się tak długo i tak gwałtownie miasto wszystko trzęsło z tak wielkimi pałacami i wysokimi zamki i kościołami.

Zato jednak miasto ono wszytko Neapolitańskie na kurzawę z pogorzałych włości (jako niegdy Abraham na perzyny Gomory i kraju onego ogniem od Pana spalonego) z żalem niewypowiedzianym oczy podnosić musiało. Miasta i miasteczka znaczniejsze zniszczone zgoła, abo srodze z wielkiej części zepsowane te są, Torre del Greco, Torre dell'Annunziata, Iorio, Bosco, Resina, Portici, Pietra biancha, San Giorgio, Pollena, Massa, Sarno: Serina, San Sebastiano, Somma, Ottaviano, Santa Anastasia. Z których w pierwszem w kościele ojców Karmelitów lud, którego było pełno, popioły onym wrzącym wespół z ogniem zprędka zagrzebany tak się skwarzył i smażył, że tłuste ludzkie powierzchu popiołu onego jako olej jaki wysoko pływało. Tenże też kościół srogiem przypadnieniem popiołu na dwie kopije wzwyż napełniony został.

Znajdują się miasteczka, których ani znaku niemasz, gdzie były; jedno nazwiska ich w pamięci ludzkiej, jak epitaphia jakie, abo napisy nagrobne zostały.

Arcybiskupowi neapolitańskiemu z intraty dorocznej złotych naszych do dwudziestu tysięcy ubyło. Z panów sam jeden de Ponte ma szkody do siedmdziesiąt tysięcy skutów, a skut każdy teraz złotych naszych półczwarta wynosi. W samym jednym zacnym tam folwarku Caciabello nazwanym naleziono więcej niżeli tysiąc mogił abo kup

niemałych zboża zgorzałego i w popiół obróconego. Panom wielkim i zacnej szlachcie, których pałaców i folwarków pełno było na tej górze i w jej okolicy, w bydle, w zbożu, w winnicach, budynkach i wszelakich dostatkach strata nieoszacowana. To co dotąd wiedzieć naprędce możono, rachując po naszemu, jest złotych naszych polskich szkody więcej niżeli dwanaście milionów.

Jednak szkody te wyliczone oszacowane być mogą, szkoda w ludziach nieoszacowana jest, z których każdy zacnością natury swej rzeczy te przechodził. Liczą dotąd nad trzy tysiące ludu zginionego na miejscach różnych, których część popiół z ogniem i z kamienni pozabijał, część drugą rzeka ona ognista, popaliła. Uchodzący z ognia w popiele gęstym, a mokrym, wrzącym, jako w topielisku ognistym, lgnęli i wrzeli, a gorając, marli.

Takci wiele złego narobił za czas tak krótki i godzin mało co więcej nad pół kopy (bo głównie w pierwsze dwie doby) on zły sąsiad góra Wezuwius i gość on ognisty, którego Pan na krainę oną i obywatele jej przypuścił. A rozciągała i rozpościerała moc swą góra ta na mil włoskich trzydzieści, (t. j. naszych polskich półósmej) wokoło. Jednak niejednako: wiele miejsc tylko straszyła bez żadnej szkody; w drugich zaś srożyła się, lecz miernie; w trzecich bez miary, gdzie jeno było co zepsować, psując i czemu mogła szkodzić, szkodząc. A to wszytko częścią przez ciężki i wrzący on popiół z ogniem, częścią przez kamienie i ogień abo siarczystą wodą, częścią przez to wszytko zarazem".

Opisując rozbicie się okrętu, wiozącego don Żuana, Byron czyni uwagę, że nic człowieka z frasunkiem tak nie poufali jak rum i religijność. Autor nasz pomija milczeniem pierwsze źródło pociechy strapionych osobników ludzkich, ale bardzo obszernie rozwodzi się nad drugiem.

...„Przez wszystkie trzy nocy i trzy dni strojne Neapolim w Niniwę pokutującą w popiele i we włosiennicach obróciło się było. Chodziły kompanie i procesye z różnych stanów ludzi świeckich po mieście z dyscyplinami, nie biczujących się, ale prawie katujących za swe grzechy; nietylko powrozami, ale i bodźcami i łańcuchy żelaznemi. Samiż titulares i panowie wielcy, których tam jest osobliwa kongregacya przy jednym z kościołów jezuickich zacna, tak w tym gorący byli, że książę de Braciano dwudziestu dyscyplin dla siebie i dla drugich od jednego z tamtych ojców prosił. Szczęśliwym się w ten czas każdy rozumiał, który miał jaką włosiennicę abo dyscyplinę abo z ciernia koronę, coby ją był mógł na głowę sobie tłoczyć"...

Po obszernem sprawozdaniu z podjętej przez duchowieństwo akcyi religijnej następuje rozdział poświęcony działalności wicerega neapolitańskiego, pełniącego rządy tego państwa w imieniu ówczesnego władcy jego, Filipa IV króla hiszpańskiego.

Zakończenie całej pracy stanowią rozmaite uwagi moralne, czynione na pożytek duchowy czytelnika z okazyi opisanego wybuchu.

Według adnotacyi, wypisanej na egzemplarzu tego dziełka, wziętym z biblioteki Jagiellońskiej, autorem jego ma być ks. Fryd. Szembek.

K. Koziorowski.

---

[1] Występowanie popiołu barwy jaśniejszej, bielszej oznacza zwykle, jak wiadomo, kres gwałtownych paroksyzmów wybuchowych Wezuwiusza.

Teksty wybrała i przygotowała Maria Smiałowska, pomoc techniczna Monika Szczerba-Kolasa.

OBSERWACJE ROŚLIN W REZERWACIE CISÓW W MOGILNIE KOŁO NOWEGO SĄCZA

Jarosław Roman (Mogilno)

Ogólna charakterystyka rezerwatu na Jodłowej Górze

Rezerwat cisów w Mogilnie, zajmujący powierzchnię 35,67 ha, został powołany w 1963 roku po to, by chronić resztki prastarej puszczy jodłowej z dużą domieszką cisów (około 800 egzemplarzy). Cisy są obecnie w warunkach naturalnych zagrożone wyginięciem. Przyczyniła się do tego zarówno rabunkowa gospodarka leśna, jak i wyjątkowo powolny wzrost tego pięknego drzewa.

Pomimo dużej ilości cisów w rezerwacie, niełatwo je dostrzec ze względu na zdominowanie ich przez jodły. Jedynie na obrzeżach rezerwatu są one niczym nie osłonięte i wtedy możemy podziwiać ich rozłożyste pnie w całej okazałości.

Rezerwat obejmuje swym zasięgiem znaczną część masywu Jodłówki (711 m n.p.m.), stąd nazywany bywa „Jodłówka".

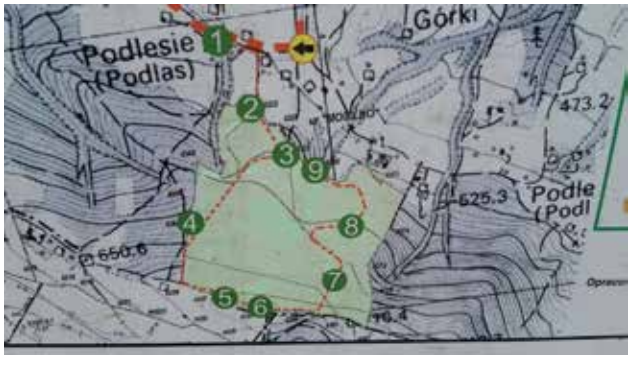
Usytuowanie rezerwatu Jodłówka koło wsi Mogilno przedstawiają ryciny 1 i 2.



Ryc. 1. Mapa przedstawiająca Mogilno i rezerwat Jodłówka (zaznaczony kolorem zielonym). Fot. J. Roman, zmodyfikowane.

Zespoły roślinne Jodłówki złożone są z określonych gatunków roślin i grzybów, powstałych w wyniku naturalnej rywalizacji między nimi. Do ich ukształtowania przyczyniają się czynniki zewnętrzne oraz wewnętrzne: gleby, stosunki wodne, ukształtowanie terenu, zjawiska atmosferyczne oraz wysokość nad poziomem morza. Uwzględniwszy te kryteria, na Jodłówce doliczyłem się sześciu różnych zespołów roślinnych.

Początkowo przypuszczałem, że w wiecznym mroku, panującym tu dzięki potężnym jodłom, nie znajdę wielu ciekawych roślin.. Jednakże już pierwsze dokładne oględziny, dokonane w maju 2019 roku, kazały mi znacznie skorygować moje poglądy. Rezerwat posiada liczne liściaste „przerywniki", pod którymi wykształca się niezwykle bogate runo roślinne. Tak dzieje się zwłaszcza wiosną, gdy liście drzew nie są jeszcze w pełni wykształcone, co pozwala krzewinkom i roślinom zielnym na niczym nieskrępowane kwitnienie.



Ryc. 2. Mapa rezerwatu Jodłówka. Fot. J.Roman, zmodyfikowane. W okolicy zaznaczonej numerem 1 znajduje się pomnik przyrody – rozłożysty cis; w okolicy Nr 2 znajduje się tablica z mapą rezerwatu i charakterystyka trasy; w okolicy Nr 3 znajduje się wiata w tablicami; w okolicach Nr 4 oraz 7 znajduje się zespół miesiącznicy trwałej; w okolicy Nr 9 zespół jeżyny gruczołowatej; w okolicy Nr 5 i 6 występują grąd subkontynentalny i łęg jesionowy (łącznie); kolor żółty ze strzałką oznacza ścieżkę przyrodniczą. W rejonie Nr 6 jest punkt widokowy, a w rejonie Nr 7 źródełko.

Najbogatszy w gatunki zespoły roślinne spotkać możemy między podnóżem Jodłówki a kompleksem mrowisk i wiatą wypoczynkową. Obszar ten obejmuje około 20% powierzchni całego rezerwatu. Oprócz jodeł i cisów rośnie tu buk, grab i jawor. Warstwę krzewów tworzą tu leszczyny (*Coryllus avellana)* oraz czarne bzy (*Sambucus nigra)*.

W Jodłówce, ze względu na jej wysokość, podobne warunki glebowe w każdej jej części oraz klimat, występują wyłącznie zespoły roślinne regla dolnego z licznymi jodłami (*Abies alba).* Ich zagęszczenie jest jednak różne w różnych miejscach. U podnóża góry rosną jeżyny gruczołowate (*Rubus hirtus)*. Nieco wyżej, aż po wiatę, rozpościera się zespół żyznej buczyny karpackiej (*Dentario glandulosae-Fagetum = Fagetum*

carpaticum), z licznie występującymi mrowiskami. W mrocznym środku góry, gdzie zagęszczenie jodeł jest największe, obserwowałem poza skupiskami jodeł niezwykle bogate w gatunki zbiorowisko miesiącznicy trwałej (*Lunaria rediviva).* Wreszcie na samym szczycie króluje grąd subkontynentalny (*Tilio-Carpinetum)* oraz łęg jesionowy (*Carici remotae Fraxinetum)*.

Rezerwat na Jodłowej Górze to jednak nie tylko las, lecz również krajobraz poprzecinany wąwozami, które mają wpływ na zróżnicowanie szaty roślinnej. Czasami, po obfitych opadach, wypełniają się one wodą, która spada kaskadami w dół. Zjawisko to, wraz z postępującym osuszaniem się klimatu, występuje jednak coraz rzadziej.

Szczegółowy opis zaobserwowanych gatunków

Najbogatszy w gatunki zespół roślinny żyznej buczyny karpackiej rozciąga się między podnóżem Jodłówki a kompleksem mrowisk i wiatą wypoczynkową. Oprócz jodeł i cisów (*Taxus baccata*) (Ryc. 3)



Ryc. 3. Cis pospolity (*Taxus baccata*). Fot. Wojciech Paul.

rośnie tu buk (*Fagus sylvatica*), grab (*Carpinus betulus*) i jawor (*Acer pseudoplatanus*). Buk jest tak silnie związany z jodłą – i *vice versa*, że można wręcz mówić o jednolitym drzewostanie jodłowo-bukowym. Warstwę krzewów regla dolnego tworzą leszczyny (*Corylus avellana*) oraz czarne bzy (*Sambucus nigra*). Duży stopień „liściastości" zespołu żyznej buczyny karpackiej powoduje, że ma on charakter półotwarty. Oznacza to, że nie w każdym miesiącu szczelne listowie zasłania tu powierzchnię ziemi, w związku z czym tutejsze runo leśne odznacza się sporą zmiennością sezonową. Jedynymi gatunkami stałymi na tym skrawku ziemi są mchy – gajnik lśniący **(***Hylocomium splendens)* oraz żurawiec fałdowany *(Atrichum undulatum)*. Ten pierwszy mech, ze względu na nietypowy, słoneczny kolor łodyżek, wydaje się jakby świecił, chociaż oczywiście pozornie, ponieważ mchy nie posiadają żadnych narządów wytwarzających światło. Słabiej „świeci" tu pospolity tujowiec tamaryszkowy (*Thuidium tamariscinum).* Natomiast ciemne mchy to żurawiec fałdowany oraz



Ryc. 4. Żywiec gruczołowaty (*Dentaria glandulosa*). Fot. Wojciech Paul.

płonnik (*Polytrichium commune*) o ciemnozielonych blaszkach liściowych. Ten pierwszy mech posiada bujną zmierzwioną „czuprynę", co znalazło wyraz w jego łacińskiej nazwie (*undulatum*= falujący). Często widuje się tu okazy z wyrastającymi z gametofitów trzonkami (setami). Najczęściej mają one kolor brązowy.

Po przekroczeniu temperaturowej „masy krytycznej", co ma tu miejsce w maju, następuje nagła eksplozja barw. Jest to oczywiście zjawisko urzekająco piękne. Pamiętać jednak należy, że to zewnętrzny objaw bezwzględnej walki o światło, w której gatunki słabsze ustępują przed silniejszymi. Dopiero gatunki, które tę bitwę wygrały, tworzą zespół roślinny. Niekwestionowanymi zwycięzcami wojny na omawianym obszarze są żywce: gruczołowaty (*Dentaria glandulosa)* (Ryc. 4) i bulwkowy *(Dentaria bulbifera)*. Wyrugowały one z tego obszaru krzewy borówki czarnej (*Vaccinum myrtillus*), poziomek (*Fragaria vesca*) oraz malin (*Rubus idaeus*). Obecnie te ostatnie gatunki grupują się wyłącznie wokół wiaty

wypoczynkowej. Wczesną wiosną zawilce (*Anemone nemorosa*) (Ryc. 5) kwitną tu zawsze w niewyobrażalnych wprost ilościach. Podobają im się tereny o żyznej glebie i wybitnie wilgotne, które nie odpowiadają ani borówce ani poziomce. Kolor całego zespołu tutejszej żyznej buczyny karpackiej w pewien sposób odwzorowuje kolor nieba podczas ładnej po-



Ryc. 5. Zawilce (*Anemona nemerosa*). Fot. darmowa grafika: https://pixaby.com



Ryc. 6. Przetacznik leśny (*Veronica officialis*). Fot. Wojciech Paul.

gody: kwiat – przetacznik leśny (*Veronica officinalis*) (Ryc. 6), mogący być z racji swego masowego występowania „herbem" tego miejsca, rośliny towarzyszące, takie jak gajowiec żółty (*Galeobdolon luteum),* biały szczawik zajęczy (*Oxalis acetosella)* oraz niebieski bluszczyk kosmaty (*Glechoma hirsuta*). Wiele z tych roślin posiada obfite owłosienie. Należą do nich kosmatka owłosiona (*Luzula pilosa*), bluszczyk kosmaty (*Glechoma hirsuta*), dziurawiec kosmaty *(Hypericum hirsutum)* czy szałwia lepka (*Salvia glutinosa*).

Gdy już tutejsze drzewa wypełnią się młodymi liśćmi, sytuacja nieco się zmienia. Pojawiają się rośli-



Ryc. 7. Bniec czerwony (*Melandrium rubrum*). Fot. Wojciech Paul.

ny lubiące półcień, na przykład bniec czerwony (*Melandrium rubrum*) (Ryc. 7). Jego trąbkowate kwiaty wyglądające z daleka jak ogniska, ożywiają tutejszy krajobraz. Pod koniec maja kwitnie tu starzec Fuchsa (*Senecio fuchsi*). Łacińska nazwa tej rośliny nawiązuje do tego, iż podobnie jak wiele innych roślin z rodziny *Compositae,* także i w tym przypadku jej nasiona rozsiewają się za pomocą struktur przypominających spadochron, potocznie zwanych dmuchawcami. Wielu ludziom struktury te kojarzą się z siwymi głowami osób w podeszłym wieku.

Wewnątrz tego zespołu roślinnego żyje wiele mrówek. Budują one kopce różnej wysokości. Najwyższy, tak zwany „stołeczny", jest ogrodzony – pozostałe to tak zwane „kopce satelickie". W rezerwacie Jodłówka spotkałem też borowiki (*Boletus edulis*)

(Ryc. 8), aczkolwiek najbogatsze grzybowiska tego gatunku leżą wyraźnie poza rezerwatem. To samo do-



Ryc. 8. Borowik (*Boletus edulis*). Fot. darmowa grafika: https://pixaby.com

(Ryc. 9). Obok rosną modrzewie (*Larix decidua),* lecz od jeżyn oddziela je głęboki jar.

Powyżej wiaty spotykamy głębokie wąwozy wypełnione kamieniami i okresowymi potokami. Kamienie te tworzą schodkowate struktury, po których woda opadowa spływa kaskadami, tworząc liczne quasi–wodospady. Idealne warunki do rozwoju znajduje tu miesiącznica trwała (*Lunaria rediviva*) (Ryc. 10). To jedyna roślina okrytonasienna, która tak wyraźnie unika światła, kwitnąc na biało w głębokim mroku. Co więcej – im mrok większy, tym okazalej się prezentuje. Posiada wtedy liście ogromnych rozmiarów, często większe od długości łodygi. Towarzyszy jej czartawa pospolita (*Circaea lutetiana)*, która często grupuje się wzdłuż dróg. Zespół miesiącznicy trwałej obfituje w paprocie oraz porosty (Ryc. 11), czyli



Ryc. 9. Miodownik melisowaty (*Melittis melisophyllum*). Fot. darmowa grafika: https://pixaby.com

tyczy borowika ceglastoporego (Neob*oletus erythropus)* oraz podgrzybków z rodzaju *Xerocomus.* Prawdziwym królem grzybów, rosnącym tu w ogromnym zagęszczeniu, jest niejadalny, gorzki gołąbek agrestowy, zwany też gołąbkiem Queleta (*Russula queleti).*

Wejścia do lasu strzegą kolce jeżyny gruczołowatej (*Rubus hirtus),* wśród których ukrywają się żywce. Jeżyna ta to krzew wiecznie zielony, podobnie jak towarzysząca jej jeżyna wzniesiona (*Rubus nessensis).* Jeżyny te tworzą swój własny zespół roślinny, którego osobliwością jest podobny do jasnoty białej miodownik melisowaty (*Melittis melissophyllum*)



Ryc. 10. Miesięcznica trwała (*Lunaria redidivae*). Fot. darmowa grafika: https://pixaby.com



Ryc. 11. Porost (*Alexoria* sp.) Fot. Wojciech Paul.

w organizmy, którym nie przeszkadza niedostatek światła. Zarówno w jednej, jak i w drugiej grupie organizmów spotykamy prawdziwe klejnoty. Jednym z nich jest pustułka rurkowata (*Hypogymnia tubulosa)* – typowy porost Puszczy Karpackiej. Gałęzie, na których ten porost rośnie, wyglądają jak obsypane śniegiem, co podczas naszych bezśnieżnych zim naprawdę robi duże wrażenie. Drzewem szczególnie „pustułkodajnym" jest rosnący w tej części lasu modrzew, ponieważ posiada typ gałęzi, który pustułce wyjątkowo odpowiada. Pustułka nie gardzi również gałęziami jodły, lecz w przeciwieństwie do modrzewia, muszą one najpierw opaść na ziemię. Wówczas na glebie tworzy się coś, co przypomina pokrywę śnieżną w czasie gwałtownych roztopów. Porosty pismaczki *(Arthonia* sp., *Opegrapha* sp.) wyglądają tak, jakby na korze drzew pisały kronikę puszczy. Jest to wrażenie czysto subiektywne – ktoś inny może bowiem uznać, że kształtem przypominają pałeczki bakterii. Każdy zresztą w kształtach tych może się doszukać czegoś innego. Jest to możliwe dzięki „rozlanemu" kształtowi plechy tych grzybów, na których znajdują się drobne apotecja (miseczkowate owocniki lekanorowe, z glonami (sinicami) z rodzaju *Nostoc* na brzeżnej części). Jednakże porostów „piszących" na korze jodły jest więcej – warto wymienić tu na przykład szadźca ciemnozielonego *Scoliciosporum*



Ryc. 12. Paproć, Zachyłka trójkątna (*Gymnocarpium dryopteris*). Fot. Wojciech Paul.

chlorococcum). Wszystkie te gatunki drastycznie zmieniają swe barwy po większych opadach deszczu.

W tym sektorze rezerwatu rosną oryginalne paprocie z rodzaju zachyłka (Phegopterus) – zachyłka Roberta (*Gymnocarpium robertianum*) oraz zachyłka trójkątna (*Gymnocarpium dryopteris*) (Ryc. 12). Pierwszy z tych gatunków posiada ciemnozielony, rachityczny i pomarszczony listek, drugi wprost



Ryc. 13. Przytulia okrągłolistna (*Galium rotundifolium*). Fot. darmowa grafika: https://pixaby.com



Ryc. 14. Storczyk męski (Orchis maculata). Fot. Bogusław Binkiewicz.

przeciwnie – posiada bogate, jasnożywozielone ulistnienie, w którym przeważają motywy geometryczne. Prawdziwą furorę robi tu przytulia okrągłolistna (*Galium rotundifolium*) (Ryc. 13). To gatunek typowy dla starych borów jodłowych, gdzie, tak jak tu, jodły posiadają naprawdę dużą pierścienicę (obwód pnia). Przytulia ta, wbrew nazwie, nie posiada okrągłych liści, lecz raczej podłużne, i to zawsze cztery. Z roślin z rodzaju *Cardamine* warto wymienić rzeżuchę niecierpkową (*Cardamine impatiens*) oraz rzeżuchę leśną (*Cardamine flexuosa*). Posiadają one mikroskopijne, białe kwiatostany.

Szczytowy zespół roślinny to grąd subkontynentalny (*Tilio-Carpinetum*). Tworzą go dęby (*Quercus* sp.), jesiony (*Fraxinus excelsior*), buki (*Fagus sylvatica*). Rosną tu też najbardziej pomnikowe drzewa – cis, sosna tak gruba, że przestała bać się silnych wiatrów. Cała ta misterna konstrukcja została wsparta krzewami, zwłaszcza dereniem właściwym (*Cornus* sp.) i jarzębiną (*Sorbus aucuparia*). Gęste i kolczaste głogi (*Crataegus* sp.), jako naturalni ochroniarze wyznaczają ludziom granice, do których mogą się posunąć w zwiedzaniu i eksploracji tego obszaru. Jest rzeczą interesującą, że grąd subkontynentalny tworzy ostatni rząd drzew na samej granicy z wysokogórską łąką. Kwitną tam storczyki męskie (*Orchis mascula*). Storczyk męski, choć podobny do pospolitych storczyków z rodzaju *Dactylorhiza,* jest jednak przynajmniej dwukrotnie wyższy od nich. Pojawia się on masowo na górskiej łące na szczycie Jodłówki (Ryc. 14), ale tylko na tydzień, po czym gwałtownie „zwija żagle". Rosną tu dwa gatunki wilczomleczy, w tym ten najbardziej piaskowolubny – wilczomlecz sosnka



Ryc. 15. Wilczomlecz sosnka (Euphorbia ciparissas). Fot. Wojciech Paul.

(*Euphorbia cyparissias*) (Ryc. 15) oraz, dla kontrastu, najbardziej wilgociolubny wilczomlecz migdałolistny (*Euphorbia amygdaloides*) (Ryc. 16) w podzespole łęgu jesionowego (*Carici remotae Fraxinetum*). Między drzewami w suchej części zespołu ukrywa się gruboszowaty rozchodnik karpacki (*Sedum*

telephium) – gatunek charakterystyczny dla łąk Beskidu Niskiego. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że jego liśćmi żywią się gąsienice modraszka oriona



Ryc. 16. Wilczomlecz migdałolistny (*Euphorbia amygdaloides*). Fot. Wojciech Paul.

(*Scolitantides orion*) – motyla, którego imago wielokrotnie obserwowałem na terenie Mogilna.

Ostatni zespół roślinny, zajmujący ponad 50% powierzchni całego rezerwatu, tonie w gęstym i nieprzeniknionym mroku. Brak wody powoduje, że tutejsze młode jodły muszą pozbywać się dolnych i środkowych igieł, aby zachować je w newralgicznym punkcie, czyli na szczycie, tuż przy stożkach wzrostu.

Z kolei stare jodły często padają pod naporem wiatru. Bluszcz (*Hedera helix*), ubierając pnie w swój wykwintny płaszcz, ożywia ponury krajobraz tego miejsca. Warto tu zwrócić uwagę na dziwaczny twór rosnący na pniach jodeł. To soplówka jodłowa *(Hericium abietis)* – rzadki grzyb podobny do kandelabru (zdjęcie tego grzyba opublikowano w jednym z poprzednich numerów *Wszechświata*: Roman J., *Wszechświat* 2019, 120, 4–6, 132–139). Czernieje on na starość. Podobnych gatunków jest tu więcej – wystarczy wymienić buszującego na obalonych pniach niszczyka iglastodrzewnego (*Trichaptum abietinum*) wyglądającego jak bąble oraz czyrenia jodłowego (*Phellinus harthigi*) – grzyba w kształcie kopyta.

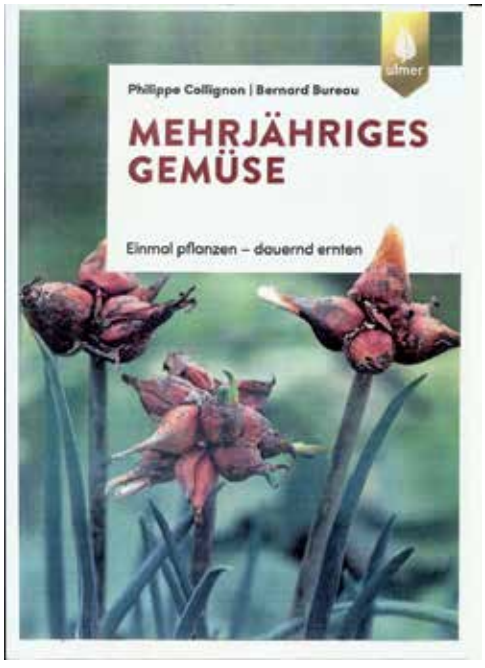
Ścieżka przyrodnicza

Do rezerwatu prowadzi ścieżka przyrodnicza, kończąca się na terenie wsi Koniuszowa szlakiem imienia generała Gągora, syna tej ziemi, który zginął w katastrofie smoleńskiej w 2010 roku. Także i ona przebiega obok rzadkich i cennych gatunków roślin. Najpiękniejszy i najbardziej pomnikowy cis znajduje się bok niej, ale niestety już poza obrębem rezerwatu. To samo można powiedzieć o licznych egzemplarzach róży alpejskiej (*Rosa alpina*) – jedynym bezkolcowym gatunku dzikiej róży w Polsce. Tuż przy granicy rezerwatu znajduje się też jedyny w masywie Jodłówki egzemplarz wiciokrzewu czarnego (*Lonicera nigra*).

Podsumowanie

Rezerwat cisów na Jodłówce jest tylko z pozoru ubogi w gatunki. Wędrowanie po nim otwiera przed naszymi oczami wspaniały świat roślin, zwłaszcza cieniolubnych roślin lasu, często niedostrzeganych przez turystów. Występuje tu kilku zespołów roślinnych regla dolnego, które gruntownie zbadałem w 2019 roku. Doliczyłem się tu 22 gatunków drzew, krzewów i pnączy, 39 gatunków roślin kwiatowych, 4 gatunki traw i turzyc, 5 gatunków paprotników, 6 gatunków mchów i 11 gatunków grzybów. W sumie to 87 gatunków.

Philippe Collignon, Bernard Bureau, Mehrjähriges Gemüse. Einmal pflanzen – dauernd ernten (Wieloletnie warzywa. Raz zasadzone – trwale zbierane plony), Aus dem Französischen von Sabine Hesemann, Stuttgart (Hohenheim) 2018, ss. 157, Eugen Ulmer KG, ISBN 978-3-8001- 0297-6, www.ulmer-verlag.de



Wieloletnie warzywa cieszą się coraz większym zainteresowaniem zorientowanych ekologicznie konsumentów i producentów. Oszczędzają one czas, koszty i wysiłek w czasie ich uprawy. Działalność ogrodnicza odbywa się wtedy w myśl zasady: „Minimalny nakład i maksymalny pożytek z uprawy warzyw wieloletnich" (s. 5). Problematykę wieloletnich warzyw podjęli francuscy autorzy Philippe Collignon i Bernard Bureau w swojej pracy pt. „Wieloletnie warzywa. Raz zasadzone – trwale zbierane plony". Praca ta została pierwotnie opublikowana we francuskiej filii niemieckiego wydawnictwa Verlag Eugen Ulmer (w 2016 r. Les Editions Ulmer, Paris). Książka Ph. Collignona i B. Bureau cieszyła się dużym zainteresowaniem we Francji i dlatego została też przetłumaczona na język niemiecki (przez Sabine Hesemann).

Recenzowana książka składa się z wprowadzenia („Po co potrzeba ogrodu warzywnego, który rośnie sam z siebie" – s. 5) oraz następujących części: „Zakładanie grządek. Założenie trwałego ogrodu warzywnego" (s. 6–24); „Warzywa liściowe" (s. 25–51); „Warzywa korzeniowe" (s. 52–95); „Owoce warzywne" (s. 96–107); „Zioła" (s. 108–139); „Opieka. O ogrodnictwie warzywnym" (s. 140–155), a także „Skorowidz nazw roślin" (s. 150–155) i „Serwis", na który składają się „Podziękowanie"; „Użyteczne adresy"; „Pochodzenie zdjęć" (s. 156). Autorzy książki podkreślają, że ogród z warzywami wieloletnimi oszczędza pieniądze i zmniejsza nakłady pracy ogrodniczej wielokrotnie. W części „Zakładanie grządek. Założenie trwałego ogrodu warzywnego" przedstawiono zasady tworzenia takich ogrodów. Muszą one posiadać co najmniej 6-godzinne nasłonecznienie (najlepiej położone koło domu). Działalność ogrodnicza koncentruje się na odpowiednim przygotowaniu gleb, zwalczaniu chwastów, spulchnianiu gleb i tworzeniu odpowiednich grządek. Autorzy przedstawiają trwałe ogrody w postaci kwadratowych grządek (1,2 × 1,2 m). Wyróżniają oni wśród nich; „Mieszankę dla początkujących"; „Przyprawy"; „Wkładki dla zup"; „Warzywa korzeniowe"; „Warzywa liściowe"; „Owoce warzywne". Ogród warzywny obejmujący 6 m² grządek może zaspokoić roczne potrzeby żywieniowe dwóch osób. Autorzy podają ciekawe przykłady ogrodów warzywnych (Chateau du Pin w gminie Champtoce – sur – Loire; trwały ogród autorów na 50 m² i wariant balkonowy trwałego ogrodu warzywnego).

W następnych częściach książki Ph. Collignona i B. Bureau omówiono warzywa liściaste (13 gatunków), warzywa korzeniowe (21 gatunków), owoce warzywne (5 gatunków), zioła (15 gatunków). W tym miejscu wskaże się tylko najważniejsze gatunki wieloletnich warzyw. Wśród roślin liściowych na uwagę polskich czytelników zasługują m.in.: dziki por (*Allium ampeloprasum* var. *porrum*), cebula wielopiętrowa (*Allium cepa* var. *viviparum*), czosnek górski (*Allium lusitanicum*), szczaw górski (*Rumex arifolius*), szczaw żółty, zwany potocznie „angielskim szpinakiem" (*Rumex patientia*), komosa strzałkowata (*Chenopodium bonus-henricus*), szpinak nowozelandzki (*Tetragonia tetragonoides*), kapusta bylinowa (*Brassica oleracea* var. *ramosa*). Wymienione tutaj wieloletnie warzywa liściowe zasługują na uprawę i wykorzystanie także i w Polsce.

Współcześnie znanych jest wiele warzyw korzeniowych. Większość omawianych wieloletnich warzyw możliwych jest do uprawy w Polsce i stanowi cenne źródło składników odżywczych. Koniecznie trzeba tutaj wymienić: apios amerykańskie – pnącze z jadalnymi bulwkami (*Apios americana*), pasternak zwyczajny (*Pastinaca sativa*), czosnek olbrzymi, inaczej słoniowy (*Allium ampeloprasum* var. *ampeloprasum*), ciborę jadalną, zwaną też chufą (*Cyperus*

esculentus), mało znany jeszcze w Polsce słonecznik helianthi (*Helianthus strumosus*), nieco zapomnianą w Polsce cebulę kartoflankę (*Allium cepa* var. *agregatum*), podobnie jak świerząbek bulwiasty (*Chaerophyllum bulbosum*) i kminek bulwiasty, nazywany też kasztanem ziemnym (*Bunium bulbocastanum*, inaczej *Carum bulbocastanum*). Egzotyczne pochodzenie, chociaż są możliwe do uprawy w Polsce, mają: japoński czyściec bulwiasty (*Stachys affinis*), południowoamerykańska nasturcja bulwiasta (*Tropaeolum tuberosum*), jak również bardzo pożywny szczawik bulwiasty (*Oxalis tuberosa*), chrzan japoński, zwany wasabi (*Wasabia japonica*), a także mało jeszcze popularny w Polsce yacón (*Polmnia sonchifolia*). Europejskie pochodzenie, chociaż do niedawna zapomniany, ma marek kucmerka, zwany także słodkim korzeniem (*Sium sisarum*). Coraz większym zaintersowaniem cieszą się współcześnie także wieloletnie warzywa, takie jak popularny chrzan pospolity (*Armoracia rusticana*), pietruszka korzeniowa (*Petroselinum crispum* var. *tuberosum*), jadalny dzwonek rapunkuł (*Campanula rapunculus*), czosnek rokambuł (*Allium sativum* var. *ophioscodon*), zupełnie zapomniany w Polsce i w wielu krajach czarny lubczyk, znany już w średniowieczu (*Smyrnium olusatrum*), jak też słonecznik bulwiasty, inaczej topinambur (*Helianthus tuberosus*).

Nie można także zapominać o owocach warzywnych. Autorzy wymieniają tutaj: pomidor drzewiasty (*Cyphomandra betacea*), dość już znaną miechunkę peruwiańską (*Physalis peruviana*), podobny nieco do melona pepino (*Solanum muricatum*), a także poziomki i niektóre odmiany truskawek.

Na uwagę polskich czytelników zasługują także zioła, które w większości są przyprawami kuchennymi. Można wyróżnić tutaj zioła pochodzenia europejskiego, a także zioła egzotyczne. Do ziół egzotycznych należą m.in.: bazylia afrykańska (*Ocimum gratissimum*), tymianek jamajski (*Plectranthus amboinicus*), japońska pietruszka, inaczej mitsuba (*Cryptotaenia japonica*), szałwia peruwiańska (*Salvia discolor*) oraz rdest pachnący zwany wietnamską kolendrą (*Persicaria odorata*). Mogą być one uprawiane w Polsce, chociaż wymagają odpowiednich warunków uprawy. Pochodzenia europejskiego są natomiast takie wieloletnie zioła jak: czosnek niedźwiedzi (*Allium ursinum*), estragon niemiecki (*Artemisia drancunculus*), seler zwyczajny (*Apium graveolens*), krwiściąg mniejszy (*Sanguisorba minor*), lubczyk lekarski (*Levisticum officinale*), czosnek chiński (*Allium tuberosum*), marchewnik anyżowy (*Myrrhis odorata*) czy wreszcie dzika rukola (*Diplotaxis tenuifolia*).

Ostatnia część książki Ph. Collignona i B. Bureau zajmuje się opieką nad uprawami ogrodniczymi. Autorzy wskazują na konieczność przegrabiania grządek, ściółkowania i rodzajów stosowanych materiałów ściółkowych. Ważne znaczenie dla wieloletnich upraw warzywnych ma odpowiednie zaopatrzenie w wodę i substancje pokarmowe, ograniczenie stosowania pestycydów, konieczność płodozmianu i wykorzystania w ogrodach zwierząt użytecznych. Jako wyzwanie uchodzi przejście do upraw ekologicznych i zrównoważone ekologicznie ogrodnictwo.

Książka Ph. Collignona i B. Bureau stanowi fascynującą lekturę dla polskich ogrodników i konsumentów wieloletnich warzyw. Jest ona ważna dla ogrodników – specjalistów, konsumentów, restauratorów, ale także szerokiego grona miłośników ogrodów i smakoszy zdrowego pożywienia. Zasługuje ona na szeroką popularyzację także i w Polsce.

Eugeniusz Kośmicki (Poznań)

„NEURONAUKA DLA DZIECI: SEKRETY ZMYSŁÓW”

„Dzień Mózgu” dla uczniów szkół podstawowych organizowany przez Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie z pomocą dotacji DANA-FENS Brain Awarness Week grants 2020

We środę 11 marca 2020 r., w środkowym dniu krakowskiego Tygodnia Mózgu 2020 (w godzinach 9.00–14.00), po raz pierwszy w bogatej historii tej dorocznej konferencji, odbędzie się wydarzenie skierowane głównie, choć nie wyłącznie, do uczniów szkół podstawowych. W przedstawionym cyklu pięciu mini-wykładów i warsztatów dotyczących zagadnień budowy i funkcjonowania naszych zmysłów, młodzi uczestnicy zaznajomią się z mechanizmami odpowiedzialnymi za komunikację organizmu z otaczającym go światem zewnętrznym. Będzie to równocześnie okazja do interakcji z nauką – zadawania pytań na temat funkcji mózgu i na poznawanie sekretów zmysłów, czyli psikusów, jakie mogą nam one płatać na co dzień. Chociaż każda godzina będzie poświęcona jednemu z pięciu zmysłów, to na końcu okaże się, że nasze zmysły blisko ze sobą współpracują. O tym wszystkim opowiedzą pracownicy naukowi i doktoranci Zakładu Biochemii Mózgu i Zakładu Neurobiologii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie.

Serdecznie zapraszamy do poznania sekretów zmysłów!!!



Projekt plakatu: Michał Wilczkowski – doktorant w Zakładzie Biochemii Mózgu.



Wdówka dominikanka (białobrzucha) Vidua macroura. Park Narodowy Pilanesberg. RPA. Fot. Witold Bryszewski.

Cena 12,00 zł (VAT 5%) Indeks 381586



Sekretarz, Sagittarius serpentarius. Park Narodowy Pilanesberg. RPA. Fot. Witold Bryszewski.