

PROTEUS

februar 2018, 6/80. letnik
cena v redni prodaji 5,50 EUR
naročniki 4,50 EUR
upokojenci 3,70 EUR
dijaki in študenti 3,50 EUR
www.proteus.si



mesečnik za poljudno naravoslovje



■
Botanika

Pravi žafran – evolucija z napako

■
Zoologija

Žabe podrevnice
v tropskem deževnem gozdu Kostarike

■
Kemija

Uravnavanje encimov
s ciljanjem alosteričnih mest: primer katepsina K



■ stran 247

Botanika

Pravi žafran – evolucija z napako

Marko Dolinar

Značilnost cvetnic (semenk) je, da imajo cvetove, preko katerih pride do oploditve in razvoja semen, s katerimi se rastlina razmnožuje. Celo nižje rastline, od alg naprej, se razmnožujejo spolno. Obstaja pa cvetnica, ki se spolno ne more razmnoževati. Ima cvetove, ne more pa razviti semen. Čemu ji torej cvetovi služijo in ali ne bi bilo logično, da bi taka rastlina v evoluciji izumrla?

Za to rastlino vas je večina že slišala, mogoče pa je v resnici še nikoli niste videli: pravi žafran. Slovenščina pozna reklo »drag kot žafran«, kar pomeni, da smo že zdavnaj vedeli, da gre za dragoceno rastlino, ki jo je mogoče uporabiti kot začimbo. Številni zmotno mislijo, da gre pri tem za pomladanski žafran (*Crocus vernus*), nekateri pa menijo, da je to tisti »žafran«, ki cveti v jeseni - a ta napaka bi lahko bila usodna, saj takrat cveti žafranu podobni jesenski podlesek (*Colchicum autumnale*), ki je strupena rastlina. Pravi žafran (*Crocus sativus*), ki ga uporabljamo kot začimbo, je sorodnik pomladanskega žafrana, kot pove latinsko ime »sativus«, pa gre za sajeno, tako rekoč vrtno obliko, ki predstavlja svojo vrsto in ne zgolj sorte divjerastočega žafrana. In res, žafran nikjer ne uspeva prosto, na travnikih ali v gozdovih, pač pa le na poljih in vrtovih.



- 244 Uvodnik
Tomaž Sajovic
- 247 Botanika
Pravi žafran – evolucija z napako
Marko Dolinar
- 253 Botanika
Novo nahajališče dvocvetnega žafrana (*Crocus biflorus*) na vznožju Sabotina v Šmavru
Daniel Rojšek
- 258 Zoologija
Žabe podrevnice v tropskem deževnem gozdu Kostarike
Tom Turk
- 265 Kemija
Uravnavanje encimov s ciljanjem alosteričnih mest: primer katepsina K
Tjaša Goričan, Marko Novinec
- 272 Medicina
Oko – vrata v dušo in svet
Kristijan Skok, Lidija Kocbek
- 281 Spominska obeležja
Preimenovanje ulice v Piranu po prof. dr. Ljudevitu Kuščerju
Mitja Jančar
- 282 Nove knjige
Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem
Enciklopedična monografija
prof. dr. Zvonke Zupanič Slavec
- 284 Naše nebo
Jupiter v opoziciji
Mirko Kokole
- 286 Table of Contents



Naslovnica: Oophaga granulifera
je okrog tri centimetre velika
podnevica in ena bolj pogostih vrst
svojega rodu. Foto: Tom Turk.

Proteus

Izbaha od leta 1933

Mesečnik za poljudno naravoslovje

Izdajatelj in založnik:

Priradoslovno društvo Slovenije

Odgovorni urednik:

prof. dr. Radovan Komel

Glavni urednik: dr. Tomaž Sajovic

Uredniški odbor:

Janja Benedik

prof. dr. Milan Brumen

dr. Igor Dakskobler

asist. dr. Andrej Godec

akad. prof. dr. Matija Gogala

dr. Matevž Novak

prof. dr. Gorazd Planinšič

prof. dr. Mihael Jožef Toman

prof. dr. Zvonka Zupanič Slavc

dr. Petra Draškovič Pelc

<http://www.proteus.si>

priradoslovno.drustvo@gmail.com

© Priradoslovno društvo Slovenije, 2016.

Vse pravice pridržane.

Razmnoževanje ali reproduciranje celote ali posameznih delov brez pisnega dovoljenja izdajatelja ni dovoljeno.

Lektor: dr. Tomaž Sajovic

Oblikovanje: Eda Pavletič

Angleški prevod: Andreja Šalamon Verbič

Priprava slikovnega gradiva: Marjan Richter

Tisk: Trajanus d.o.o.

Svet revije Proteus:

prof. dr. Nina Gunde – Cimerman

prof. dr. Lučka Kajfež – Bogataj

prof. dr. Tamara Lah – Turnšek

prof. dr. Tomaž Pisanski

doc. dr. Peter Skoberne

prof. dr. Kazimir Tarman

Proteus izdaja Priradoslovno društvo Slovenije. Na leto izide 10 števil, letnik ima 480 strani. Naklada: 2.000 izvodov.

Naslov izdajatelja in uredništva: Priradoslovno društvo Slovenije, Poljanska 6, 1000 Ljubljana, telefon: (01) 252 19 14.

Cena posamezne številke v prosti prodaji je 5,50 EUR, za naročnike 4,50 EUR, za upokojence 3,70 EUR, za dijake in študente 3,50 EUR.

Celeletna naročnina je 45,00 EUR, za upokojence 37,00 EUR, za študente 35,00 EUR. 9,5 % DDV in poštnina sta vključena v ceno.

Poslovni račun: SI56 6100 0001 3352 882, davčna številka: SI 18379222. Proteus sofinancira: Agencija RS za raziskovalno dejavnost.

Uvodnik

Haiku

20. aprila letos me je v *Delu* neustavljivo pritegnila zgornja polovica šestnajste strani. Na zamolklo rumenkastem ozadju so v levem zgornjem kotu natisnjeni trije kratki v slovenski jezik prevedeni verzi ter ime in priimek pesnika:

Stari ribnik
 žaba skoči v
 zvok vode.

Matsuo Bašo,

v desnem spodnjem kotu pa v japonskih pismenkah njihov izvornik, oboje pa je bilo opremljeno z značilnima japonskima risbama v tušu z motivoma iz narave. Likovno učinkovito oblikovana polovica strani je uvajala članek *Delove* dopisnice z Daljnega vzhoda Zorane Baković z naslovom *V objemu s trenutkom. Haiku, ena najbolj priljubljenih pesniških oblik po vsem svetu*. Natisnjeni verzi so morda najbolj znani haiku v japonskem jeziku. Leta 1686 ga je napisal največji mojster te pesniške zvrsti Macuo Bašo (1644-1694). Bralke in bralci se bodo prav gotovo spraše-

vali, zakaj v poljudnoznanstveni reviji, kot je *Proteus*, pišemo o haikuju. O umetnosti torej. Preden pa začnemo razmišljati o tem vprašanju in odgovoru nanj, moramo odgovoriti na samo na prvi pogled morda preprostejše vprašanje: Kaj sploh je haiku? Haiku je prastara japonska pesniška zvrst, ki jo je na raven umetnosti povzdignil šele Bašo v 17. stoletju. Oblikovno je haiku izredno kratka pesem, ki jo v japonskem jeziku sestavljajo le trije verzi – prvi in tretji sta dolga zgolj tri japonske »zloge«, srednji sedem. V ta ozek oblikovni okvir je mogoče »zložiti« le malo besed. Znameniti haiku – tudi njega je napisal Bašo – je radikalni primer takega besednega »minimalizma«:

Oblak cvetja

zvon –

Ueno? Asakusa?

Bašo je besedne pomene v pesmi slovnično izrazil le s samostalniki, med seboj pa jih ni povezal z nobenimi eksplicitnimi jezikovnimi sredstvi. Bralka in bralec sta tako prisiljena, da pomenske »okruške« nekako »povežeta«

med seboj – »sliko« morata dokončati »z lastnimi močmi«. Toda kako jo naj dokončata, če ne vesta, kaj pomeni zadnja vrstica: *Ueno? Asakusa?* Odgovor najdemo v knjigi *Uvod v haiku. Antologija pesmi in pesnikov od Baša do Šikija*, ki jo je leta 1958 napisal Harold G. Henderson in v kateri so pojasnjeni osnovni pomenski konteksti besed v pesmi: »Letni čas v pesmi je pomlad, ko povsod cvetijo češnje, zato ‚cvetovi‘ v haikuju vedno pomenijo češnjeve cvetove; japonska bralka in bralec bosta tudi vedela, da je večer, čeprav je v izvirniku zapisano preprosto ‚zvon‘, kajti edina zvonova, ki jih je bilo mogoče slišati, sta bila zvonova iz budističnih svetišč Kaneidži v Uenu in Sensodži v Asakusi, okrajih v Tokiu, ta pa zvonijo le, ko se zmrači. Prizorišče je kraj v Tokiu, od koder je spomladi mogoče videti gosto preprogo češnjevih cvetov, ki skrivajo pogled na obe svetišči, in slišati oddaljeno zvonjenje njunih zvonov. (Pesem je bila napisana v Bašovem skromnem prebivališču na bregovih reke Sumide, približno kilometer in pol nižje od Asakuse.)« Šele po tem Hendersonovem pojasnilu bosta zahodna, evropska bralka in bralec lahko »dokončala« haiku: Bašo je nekega pomladnega večera zaslišal zvonjenje iz svetišča in za trenutek ga je prešinilo vprašanje, od kod prihaja zvonjenje – iz Uena ali iz Asakuse (ali natančneje: iz svetišča v Uenu ali svetišča v Asakusi). To pa je vse. Na prvi pogled »zgolj« stenografski opis pesnikovega čutnega beleženja pojavov v okolju. Opis po Hendersonu ustvarja neizrečeni občutek neskončnega miru, nekje v podtonu pa občutek nekakšne nedoločljive religiozne skrivnostnosti. Bašo je namreč mojster, ki »med resnico in nami ne postavlja besed«. Bralka in bralec, navajena na zahodno umevanje poezije, bosta ostala razočarana, kajti v haikuju ne bosta našla nobenega razumskega iskanja »smisla življenja«, kot ga je mogoče najti v zahodni poeziji:

Predaj se vetrom – naj gre, kamor hoče!
 Naj srce se navriska in izjoče!
 Vendar mornar, ko je najvišji dan,
 izmeri daljo in nebeško stran ...

Pesem s pomenljivim naslovom *Motto* je napisal Oton Župančič. Z njo je programsko opredelil svojo pesniško zbirko *Čez plan* (1904). Metafora »mornarja, ki s tehničnimi pripomočki meri in določa svoj položaj na morju«, pomeni, da pesnik življenju ne bo puščal čisto »prostih rok«, ampak ga bo skušal razumsko »ukrotiti« - skušal mu bo določiti racionalni »smisel« (samo zanimivost: skoraj v istem času, v letih 1897 in 1898, je francoski slikar Paul Gauguin naslikal znamenito oljno sliko s »filozofskim« naslovom *Od kod prihajamo? Kaj smo? Kam gremo?*). Japonski profesor budistične filozofije Daisetz Teitaro Suzuki je v knjigi *Zen budizem in psihoanaliza* (1960) (spremno razmišljanje v njej je prispeval tudi nemški psiholog in sociolog Erich Fromm) duhovno držo zahodnega pesnika povzel v sledečo misel: »Življenje in občutke mora podvreči nizu razumskih analiz, da bi zadovoljil radovedni zahodni duh.« Ta duhovna drža pa ni samo drža zahodnega pesnika, ampak je drža zahodnega novoveškega človeka nasploh. Njegova »religija« je razum, »posvečena« dejavnost - znanost. Svet zahodnega človeka je razpadel na tisto, kar je mogoče dojeti z razumom, in na tisto, kar je mogoče videti, slišati, otipati, čutiti. Za zahodnega človeka šteje samo tisto, kar je dosegljivo razumu. Hannah Arendt je v knjigi *Vita activa* (1958, v slovenskem prevodu 1996), sklicujoč se tudi na Demokrita, zapisala nekaj mračnega: »Če je treba bit in pojav dokončno ločiti – kar je temeljno načelo moderne znanosti, kakor je nekoč pripomnil Marx –, potem ni ničesar več, kar bi lahko sprejeli v dobri veri – ničesar več, o čemer ne bi morali dvomiti. Kakor da bi se uresničila stara Demokritova prerokba, da se bo zmaga razuma nad čuti končala s porazom razuma –, ‚ubogi razum, mi ti nudimo dokaze‘, pravijo čuti, ‚ti pa bi nas rad porazil? Naš poraz je tvoj padec‘ –, samo da morajo zdaj tako razum kot čuti kapitulirati pred aparati.« Z drugimi besedami – pred tehniko. Vse skupaj pa je danes že kapituliralo pred trgovskim ukazom, misel je zapisal francoski fizik in esejist Jean-Marc Lévy-Leblond

(1940-) v besedilu *Je znanost univerzalna?* (*Le Monde diplomatique*, slovenska izdaja, 17. maja 2006). »Posvetitev« moderne znanosti v zadnjih štiristo letih pa ima – kot je zapisal v svojem *Razmišljanju o znanostih* (1992) Boaventura de Sousa Santos – še eno, ključno posledico, ki se je zahodni, zdaj že globalni človek morda sploh ne zaveda: naturalizirala je namreč »razlago resničnosti do te mere, da si resničnega ne moremo več predstavljati drugače, kakor nam ga ‚kaže‘ znanost. Brez takih kategorij, kot so prostor, čas, snov in število – glavne metafore moderne fizike –, nismo več sposobni razmišljati, čeprav se nam počasi že svita, da so le konvencionalne, arbitrarne, metaforične kategorije.« Novoveška znanost je neopazno začela »krojiti« človekove osebne izkušnje po svoji meri in jih potiskati v »ilegalo«.

Duhovna drža vzhodnega človeka je popolnoma drugačna. Neizbrisno jo zaznamuje zen budizem, ki je popolnoma preprijel tudi haiku poezijo. Suzuki je v knjigi *Uvod v zen budizem* (1964) to duhovno dediščino vzhodnega človeka opisal s sledečimi besedami: »Zen emfatično priznava le osebno izkušnjo; če je kaj radikalno empiričnega, je to zen. [...] Življenje samo je treba dojemati sredi njegovega toka; če ga bomo ustavili, da bi ga lahko preiskovali in analizirali, ga bomo ubili. Ostalo nam bo samo še objemanje njegovega mrtvega trupla.« Iztok Geister je v svoji knjižici *Haiku* (1973), ki jo toplo priporočam v branje, zen osvetlil še z drugega zornega kota: »Zen se zavzema za neposredno spoznavanje brez izkrivljajočega intelekta. Spoznanje se zgodi v tako imenovanem satoriju, trenutku pretanjene lucidnosti, ki kot blisk v temi razjasni vse skrivnosti. Satorija ni mogoče razložiti z besedami ali kako drugače, treba ga je doživeti – učitelji zena pravijo, da učitelj ne more potešiti učenčeve lakote, če ta ne je, in ne more pogasiti njegove žeje, če ta ne pije.«

Zdaj se lahko zopet vrnemo k haiku poeziji. Ta poezija je nekaj popolnoma drugega od zahodne poezije. Ta drugačnost je lepo opisana v Geisterjevi knjigi: »Upošteva

uporabnost haiku poezije R. H. Blyth nekje v svojem kapitalnem delu pravi, da haiku ni lepa stvar ali večni užitek, temveč prst, ki kaže, splav, ki nam potem, ko smo prečkali reko, ni več potreben. Če haiku vsebuje literarne draži, nas odvrta od pravega področja haiku, od doživetja tistega skupnega ponovnega združenega življenja pesnika in opevane stvari. Ni tedaj namen haiku pesmi, da izpove to, kar se drugače ne da (literarnost, kot jo razume Evropa), temveč da vzbudi bralca, da bi doživel to, kar je pesnik občutil. Tako kot nedeljski priročnik opozarja na lepote in posebnosti pokrajine, na gostilne in prenočišča ob poti, tako haiku pesem bralcu odpre oči in razvname duše za dotlej neslutena razpoloženja in prečiščena doživetja prezrtih in neznatnih stvari.« To »odpiranje oči« za povsem nova doživetja lepo kaže haiku, ki ga je napisal še en veliki japonski pesnik Taniguchi Buson (1715-1783):

Češnjev cvet je odcvetel –
postal je
svetišče med drevesi.

V njem je Buson popolnoma »prepesnil« prizor iz resničnosti, ko cvetovi s češnjem odpadejo in s tem sprostijo pogled na prej skrito svetišče. Hendersonu je branje Busonove »prepesnitve« v japonščini razkrilo nekaj presenetljivega: »V izvorniku beseda *to naru* nakazuje, da je svetišče, ki ga zdaj lahko vidimo skozi gole veje, le en vidik češnjevca cveta, in to začasen. V tej pesmi je morda zaznati vpliv budizma, toda meni se zdi, da je Busonova ubeseditve bolj poetična kot religiozna.« Naj bo tako ali drugače, paradokсна »prepesnitev« omogoča presunljivo doživetje in pomeni zgled za bralca, da začne doživljati svet na popolnoma nove načine.

Uvodnik naj sklenem z mislijo: zahodni, zdaj že tudi globalizirani človek bi moral svojo duhovno držo poglobiti z vzhodno – drugače mu bo neustavljiv tehnični razvoj počasi »izbrisal« neprecenljivo izkušnjo življenja.

Tomaž Sajovic

Pravi žafran – evolucija z napako

Marko Dolinar

Značilnost cvetnic (semenk) je, da imajo cvetove, preko katerih pride do oploditve in razvoja semen, s katerimi se rastlina razmnožuje. Celo nižje rastline, od alg naprej, se razmnožujejo spolno. Obstaja pa cvetnica, ki se spolno ne more razmnoževati. Ima cvetove, ne more pa razviti semen. Čemu ji torej cvetovi služijo in ali ne bi bilo logično, da bi taka rastlina v evoluciji izumrla?

Za to rastlino vas je večina že slišala, mogoče pa je v resnici še nikoli niste videli: pravi žafran. Slovenščina pozna reklo »drag kot žafran«, kar pomeni, da smo že zdavnaj vedeli, da gre za dragoceno rastlino, ki jo je mogoče uporabiti kot začimbo. Številni zmotno mislijo, da gre pri tem za pomladanski žafran (*Crocus vernus*), nekateri pa menijo, da je to tisti »žafran«, ki cveti v jeseni – a ta napaka bi lahko bila usodna, saj takrat cveti žafranu podobni jesenski podlesek (*Colchicum autumnale*), ki je strupena rastlina. Pravi žafran (*Crocus sativus*), ki ga uporabljamo kot začimbo, je sorodnik pomladanskega žafrana, kot pove latinsko ime »sativus«, pa gre za sajeno, tako rekoč vrtno obliko, ki predstavlja svojo vrsto in ne zgolj

sorte divjerastočega žafrana. In res, žafran nikjer ne uspeva prosto, na travnikih ali v gozdovih, pač pa le na poljih in vrtovih.

Zmota o »jesenskem žafranu«

Ena od človeških lastnosti je, da smo nagnjeni k poenostavljanju, in druga, da smo nagnjeni k predalčkanju. To nam omogoča, da se znajdemo v življenju, ko pridemo v stik z nečim, kar je novo, vendar podobno nečemu drugemu, kar poznamo. Tako torej večina ljudi vse, kar raste iz zemlje in ima cvetove kot pomladanski žafran, imenuje žafran in mogoče nekateri celo mislijo, da gre za isto rastlino, ki cveti dvakrat v letu. Seveda se motijo. Ne gre za isto rastlino, še več, gre za dve rastlinski vrsti, ki sta med seboj bolj malo v sorodu, saj ju ne uvrščamo niti v isti rod: pomladanski žafran prištevamo med beluševce (Asparagales), jesenski podlesek pa med lilijevce (Lilliales). Če bi to prenesli na živalski svet, bi bila razlika tako velika, kot je na primer med kiti in netopirji.

Kako je torej mogoče, da imamo podlesek za »neke vrste« žafran? Pomladanski ža-



Pomladanski žafran. Foto: Ryszard Sawicki (z dovoljenjem avtorja).

fran ima 6 venčnih listov, dolgih od 3 do 5 centimetrov, ki skrivajo tri prašnike in pestič z brazdo, ki večinoma sega nad višino prašnikov. Ko cvetovi ovenijo, se razvijejo listi, široki 2,5 milimetra in dolgi od 8 do 15 centimetrov, z belo črto po sredini. S fotosintezo poskrbijo za zalogo rezervnih snovi, ki se čez leto naberejo v gomolju, iz njega pa bodo naslednjo pomlad spet najprej pogledali modro vijolični, pri podvrsti *albiflorus* pa skoraj beli cvetovi. Cvetove obiskujejo čebele in druge žuželke, ki poskrbijo za spolno razmnoževanje rastline. Čeprav semen običajno ne vidimo, je verjetno, da so se žafrani razširili po območjih, kjer rastejo, s semeni, na posameznem nahajališču pa se širijo in ohranjajo predvsem z gomolji. Da, gomoljev, čeprav bo večina vrtničarjev te imenovala »čebulice«. Gre za čebulasti gomolj, ki ga z zunanje strani prekriva tanka vlaknata mrežica, imenovana tunika. Ko mine obdobje cvetenja, so na nahajali-

šču vidni le še listi, ko poleti listi odmrejo, pa se prav malo nad zemljo pojavijo trojzate glavice s semeni. Vsaka glavica vsebuje več semen, velikih od 2 do 3 milimetre (Bojnanský in Fargašová, 2007).

Podlesek je podoben žafranu samo po cvetnem vencu, vse ostalo pri tej rastlini pa je zelo različno. Cveti jeseni, pri čemer ima cvet 6 prašnikov. Cvetni venec je lahko svetlo rožnato vijoličen, lahko pa tudi modro vijoličen. Po oploditvi rastlina na videz odmre, spomladi pa gomolj, ki je bolj nepravilne oblike in zato manj podoben čebulici, odžene nekoliko mesnate velike šilaste liste z vzdolžnimi žilami. Opljena plodnica, ki je prezimila v gomolju, se dvigne nad zemljo in se preoblikuje v triprekatne sprva mesnate zelene semenske glavice zašiljene oblike. Ko dozori in porjavijo, počijo, iz njih pa se sprostijo številna okroglasta semena s premerom od 1,5 do 2 milimetra. Rastlina je strupena zaradi alkaloida kol-

Cvet jesenskega podleska. Foto: S. Björn, Wikimedia.



hicina, zastrupitve pa so lahko tudi smrtne (Brvar in sodel., 2004) in so lahko posledica zaužitja listov, ki jih nekateri zaradi podobnosti zamenjajo za liste čemaža (*Allium ursinum*).

Ali je pravi žafran sploh lahko rastlinska vrsta?

Ena od definicij vrste pravi, da vrsto predstavljajo organizmi, ki »so se sposobni med seboj ploditi in imeti plodnega potomca«. To za pravi žafran ne velja, velja pa za skoraj vse njegove sorodnike v rastlinskem svetu. Pravi žafran sicer ima cvet, ki ga sestavljajo plodnica in trije prašniki. Brazda je trikrpa, globoko razcepljena in izrazito rdeče barve. Čebele cvetove rade obiskujejo, s tem pa prenašajo cvetni prah na sosednje cvetove, ki jih obiščejo. Vendar pa se plodovi nikoli ne razvijejo, saj je pelod večinoma steril. Zelo natančne raziskave so

pokazale, da v nekaterih primerih do oploditve lahko pride, da pa se semena vseeno ne razvijejo (Grilli Caiola, 1999). Glede na definicijo, omenjeno na začetku odstavka, pravi žafran torej ne bi bil rastlinska vrsta. Na srečo pa obstajajo tudi druge definicije, ki niso tako omejujoče, zato danes velja, da je pravi žafran vrsta. Opisal jo je že Karel Linné leta 1753 (Saxena, 2010).

Predniki pravega žafrana

Večina raziskovalcev meni, da se je pravi žafran razvil iz v naravi razširjenega Cartwrightovega žafrana (*Crocus cartwrightianus*), ki raste na območju današnje Grčije (Grilli Caiola, 2004). Tudi ta žafran cveti jeseni in ima – tako kot pravi žafran – izrazito rdeče brazde pestiča. Nekatere starejše raziskave so nakazovale tudi sorodnost s Thomasovim žafranom (*Crocus thomasi*), ki uspeva v južni Italiji in na širšem območju Dalmacije, nam

najbližje na severu otoka Paga in na Rabu (Šegota, 2017). Glede na to, da so najstarejši viri, ki pričajo o gojenju žafrana, s Krete in Santorinija (približno 1.600 let pred našim štetjem), je bolj verjetno, da se je pravi žafran razvil na območju Grčije ali Male Azije, kako se je to zgodilo, pa ni jasno.



Pravi žafran.

Foto: Marko Dolinar.

Gojenje in uporabna vrednost žafrana

Na podlagi slik iz časa bronaste dobe velja, da žafran uporabljamo že približno 4.000 let. Verjetno so sprva nabirali brazde Cartwrightovega žafrana, nato pa je prišlo do mutacije, ki je privedla do večjih brazd, in od takrat naprej so gojili to posebno obliko. Ker ni bila sposobna razviti semen, so jo razmnoževali z gomolji. Rastline namreč iz starih gomoljev naredijo nove, manjše gomolje, ki večinoma prvič cvetijo tretje leto. Do takrat se tudi odebelijo do približno 4 do 5 centimetrov v premeru. Tako se verjetno vrsta *Crocus sativus* že več tisoč let razmnožuje samo nespolno, razširila pa se je v številne kraje sveta zaradi človeka, ki je kupoval in sadil gomolje, da bi pridelal začimbo, žafran, ki pa je več kot zgolj dodatek jedem.

Verjetno je v času minojske kulture žafran bil povezan z verovanjem in obredi, v zgodovini pa so ga uporabljali tudi kot rumeno barvilo, kot zdravilo in začimbo. Zaradi visoke cene je bila njegova uporaba vedno omejena. Na hektar žafranovega polja je mogoče pridelati v najboljših letih približno 10 kilogramov posušenih žafranovih brazd

(Negbi, 1999). Klasična območja pridelave so Iran, Indija in sredozemske dežele. Podatki o letni pridelavi so zelo različni: od približno 70 ton (Negbi, 1999) do približno 300 ton (Katzner, 2010), pri čemer je nedvomno največji proizvajalec Iran, v Evropi pa Španija.

Zakaj je žafran drag kot žafran

Ko žafran zacveti, običajno v oktobru ali začetku novembra, je treba ročno pobrati vsak cvet posebej. Njive je treba prehoditi večkrat na teden. Cvetenje se raztegne na 3 do 4 tedne, cvetovi pa so zelo kratkoživi, saj ovenijo že v nekaj dneh. Iz nabranih cvetov je treba nato pobrati samo rdeče globoko razcepljene trikrpe brazde, to pa je zelo težko, če cvetovi že venijo. Vsak cvet je treba raztrgati in potegniti brazde stran od prašničnih niti. Za žafran najboljše kakovosti je treba odtrgati in zavreči spodnji, zrasli del brazd, ki ni intenzivno rdeče obarvan. Brazde nato posušijo in shranijo na temnem in suhem. Za 1 gram žafrana je treba tako obdelati približno 150 cvetov, cena na trgu pa za najbolj kakovosten žafran dosega od slabih 10 evrov za iranski žafran do 90



Posušene brazde pravega žafrana. Na sliki je približno 100 posušenih brazd, ki skupaj tehtajo približno 0,7 grama. Foto: Marko Dolinar.

evrov za žafran, pridelan v Veliki Britaniji. Cene za evropski žafran so različne, v prodaji na drobno pa so večinoma med 15 in 35 evrov za gram, torej lahko dosega ceno 24-karatnega zlata in zato velja za najdražjo začimbo na svetu.

Spojine, ki jih vsebuje žafran

Aroma žafrana je posebna. Nekateri opisujejo vonj kot vonj po jodu, a v resnici nikakor ne gre za jod. Žafran namreč vsebuje več kot 150 spojin, ki so hlapne in prispevajo k aromi. Prevladujejo terpeni in njihovi derivati, predvsem alkoholi in estri (Srivastava in sod., 2010). Okus je grenek, kar je posledica vsebnosti pikrokrocina, vonj po jodu in senu pa je v veliki meri odvisen od koncentracije safranala. Če pogledamo strukturi teh dveh molekul, je dobro razvidno, da je pikrokrocin glikozidni derivat safranala, pri čemer je biosintezna pot od bolj kompleksne molekule (pikrocina) proti enostavnejši (safranalu). V procesu sušenja se namreč odcepi monosaharid, medtem ko se neglikozidni del z dehidracijo spremeni v safranal.

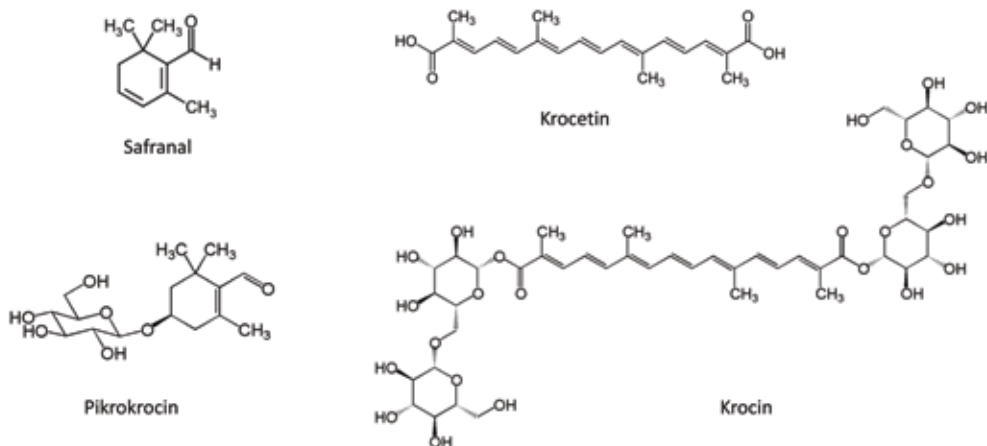
Rumeno oranžno barvo daje krocin 2, ki je karotenoid in predstavlja približno 10 odstotkov mase žafrana (začimbe). Po svoji strukturi je krocin sestavljen iz krocetina (karotenoidni linearni del molekule z 9 konjugiranimi dvojnimi vezmi) in nanj veza-

ne gentobioze, disaharida, sestavljenega iz dveh glukoznih enot. Krocinov je v resnici več, razlikujejo pa se po številu in tipu glikozidnih enot. Ob tem je zanimivo, da je barvilo vodotopno, saj so nekatera sorodna barvila boljše topna v maščobah.

Številne sestavine žafrana imajo tudi dokazane biološke učinke, zato je žafran lahko tudi zdravilo, a zelo drago. Krocin je na primer antioksidant, deluje pa tudi zaviralno na delitev tumorskih celic v laboratoriju. Večino raziskav so opravili na izvlečkih žafrana, ki imajo zelo spremenljivo kemijsko sestavo, zato je natančni mehanizem delovanja teh izvlečkov težko ugotoviti. V zadnjem času poskušajo analizirati delovanje posameznih pomembnih sestavin žafrana in s tem ugotoviti, katere molekule so odgovorne za opažene učinke (Srivastava in sod., 2010). Žafran so namreč uporabljali za zdravljenje številnih raznolikih bolezni že v času Rimljanov in kasneje v srednjem veku, pa tudi v tradicionalni ajurvedski medicini.

Želje žlahtniteljev rastlin

Žetev žafrana bi bila lahko enostavnejša in bi jo bilo mogoče izvajati strojno, če bi se cvetovi pojavili pred listi, kar pa se v naravi zgodi zelo redko in je odvisno od številnih rastnih okoliščin, predvsem padavin v letu. Zato poskušajo agronomi priti do sorte, ki





Primerjava zelo redkega cveta žafrana s petkrpo brazdo (levo) in običajnega s trikrpo brazdo (desno). Foto: Marko Dolinar.

bi imela zakasnjeno odganjanje listov (Negbi, 1999). Doslej jim še ni uspelo. Druga možnost, kako pridobiti več žafrana (začimbe), pa je, da bi razmnožili rastline, ki bi imele brazdo z več kot tremi krpami. Opazili so namreč, da se v zelo redkih primerih, verjetno na vsakih nekaj sto tisoč cvetov, pojavi cvet s 4 ali več krpami brazde (Ghaffari in Bagheri, 2009). Ko pa so več let opazovali gomolj, iz katerega je pognal tak cvet, so ugotovili, da ne gre za dedno lastnost, zato rastlin z več kot 3 krpami ni bilo mogoče razmnožiti. Zato nekateri agronomi poskušajo razviti nove sorte s križanjem z divjimi sorodniki, predvsem s Cartwrightovim žafranom, da bi tako pridobili žafran, ki bi obdržal ugodne lastnosti pravega žafrana, bi se pa razmnoževal spolno, kar bi odprlo nove dodatne možnosti za klasične oblike zlahtnjenja, kot jih poznamo pri drugih kulturnih rastlinah.

Viri:

Bojnanský, V., Fargašová, A., 2007: *Atlas of Seeds and Fruits of Central and East-European Flora: The Carpathian Mountains Region*. Dordrecht: Springer.
 Brvar, M., Plaj, T., Koželj, G., Možina, M., Noč, M., Bunc, M., 2004: *Case report: fatal poisoning with Colchicum autumnale*. *Critical Care*, 8 (1): R56-R59.

Grilli Caiola, M., 1999: *Reproduction biology of saffron and its allies*. V: Negbi, M., ured.: *Saffron*. London: CRC Press, 31-44.

Grilli Caiola, M., 2004: *Saffron reproductive biology*. *ISHS Acta Horticulturae*, 650: 25-37.

Ghaffari, S. M., Bagheri, A., 2009: *Stigma variability in saffron (Crocus sativus L.)*. *African Journal of Biotechnology*, 8 (4): 601-604.

Katzer, G.: *Saffron (Crocus sativus L.) – Gernot Katzer's Spice Pages (posodobljeno 10. 3. 2010)*. http://gernot-katzers-spice-pages.com/engl/Croc_sat.html (datum dostopa 3. 12. 2017).

Negbi, M., 1999: *Saffron cultivation: past, present and future prospects*. V: Negbi, M., ured.: *Saffron*. London: CRC Press, 1-18.

Saxena, R. B., 2010: *Botany, taxonomy and cytology of Crocus sativus series*. *AYU*, 31 (3): 374-381.

Srivastava, R., Ahmed, H., Dixit, R. K., Dharamveer, Saraf, S. A., 2010: *Crocus sativus L.: A comprehensive review*. *Pharmacognosy Reviews*, 4 (8): 200-208.

Šegota, V., 2017: *Crocus thomasi Ten. i Crocus variegatus Hoppe & Hornsch (Iridaceae) na kvarnerskim otocima*. *Glasnik Hrvatskog botaničkog društva*, 5 (1): 35-38.

Novo nahajališče dvocvetnega žafrana (*Crocus biflorus*) na vznožju Sabotina v Šmavru

Daniel Rojšek

S Katjo Kogej se na delo iz Šmartnega voziva v Novo Gorico po stranski cesti skozi Šmaver, slovensko briško vas ob vznožju Sabotina, ki je po letu 1947 pripadla Italiji. Cesta je ozka in ovinkasta z malo prometa. Ob njej vidiva čudovite naravne pojave, srečava različne živali, dvakrat sva videla zlatega šakala (*Canis aureus*). Ta del Brd je najhladnejši, pogoste so močne slane in za te kraje hud mraz (do -12 stopinj Celzija). Žena Katja mi je v drugi polovici januar-

ja leta 2018 povedala, da je med vožnjo ob cesti opazila bele žafrane, domnevno nunke (*Crocus albiflorus*). Kljub mili zimi se mi je za njihovo cvetenje zdelo prezgodaj. V ponedeljek, 22. januarja, sva se ustavila in si med slano ogledala vijoličaste in bele progaste cvetove žafrana. Dvom o nunki se je razblinil, najprej sem pomislil na dvocvetni žafran (*Crocus biflorus*), edino beli cvetovi so me begali. Odločil sem se, da bom tistega dne prej odšel domov in si nahajališče v mi-

Januar leta 2018 je bil zelo toplel in čebele so obiskovale cvetove. Foto: Daniel Rojšek.





Običajni vijolični cvetovi s progami in beli, ki rastejo le tukaj. Foto: Daniel Rojšek.

ru ogledal, vendar so me dolžnosti zadržale in šele ob mraku sem prispel tja in posnel slike. Poklical sem Igorja Dakskoblerja in skupaj sva ugotovila, da pri Šmavru po vsej verjetnosti raste dvocvetni žafran. Teden dni kasneje smo si nahajališče ogledali Ljudmila in Igor Dakskobler ter podpisani in potrdili predhodno določitev. O nahajališču žafrana je dan po ogledu Igor Dakskobler obvestil botanike Mariso Vidali, Livia Poldinija in Fabrizia Martinija iz Trsta. Slednji mu je odgovoril prvi in mu sporočil, da je to novo, najvzhodnejše nahajališče v Furlaniji. Je tudi novost v bogati flori Sabotina (Poldini, 2009).

Zemljepisne značilnosti

Nahajališče žafrana se razprostira na približni površini treh arov od 80 do 90 metrov nad morjem v prisojnem delu doline Pevmi-

ce, ki se kmalu izlije v Sočo. Nahajališče je v Italiji, od meje s Slovenijo pri Podsaptinu (Podsabotinu) je oddaljeno malo več kot 300 metrov. Dolinsko dno tvori jugovzhodno vznožje hriba Sabotina (609 metrov). Na severozahodni strani tega obsežnega grebena je ob Soči med Plavmi in Prilesjem nahajališče iste vrste, ki sta ga v naši reviji opisala Igor Dakskobler in Tone Wraber (2009, 71 (7): 320-324), malo bolj severno pa nahajališče v Zamedvejah (Dakskobler, 2013).

Nahajališče pri Šmavru je na jugu omejeno z asfaltirano cesto, na severu s travnikom ob njivi, na severozahodu s hudournikom, levim pritokom Pevmice, na jugovzhodu pa s cesto in širšim dvoriščem bližnje hiše.

Kamninsko podlago tvori eocenski fliš, kamor je voda hudournika in Pevmice zajedla strugi in razgalila plasti peščenjaka ter la-



Pogled na nahajališče iz zraka.

Pogled na nahajališče s ceste. Foto: Daniel Rojšek.





Številni žafrani na jugovzhodnem delu nahajališča. Foto: Daniel Rojšek.

porja. Ljudje so flišno preperino v preteklosti obdelali in ustvarili ilovnato prst, kjer žafran zelo dobro uspeva. Površina se je nato zarasla. V zadnjih letih so drevje in grmovje počistili, zato so letos pozimi cvetovi žafrana postali bolj opazni. Na najstrmejšem delu nahajališča so pustili več manjših dreves, divjo češnjo, brest, mali jesen in več robinij, ki izraščajo iz panjev.

Zaključek

Vsako novo nahajališče redke rastlinske vrste nas razveseli. Posebnost so tukaj beli cvetovi z značilnim rumenim goltom, ki jih drugje pri nas nismo opazili.

Nahajališč je v Posočju enajst, na slovenski strani so tri (v Plaveh in Zamedvejah ter pod Morskem), na italijanski pa jih je s tem vred osem. Želimo si, da bi našli v Brdih ali kje drugje pri nas še kakšno. V bližini sem jih iskal brez uspeha. Lastnico travnika s kukavicami v Podsaptinu (Podsabotinu) sem povprašal, ali je opazila kje takšen žafran. Povedala je, da ne. Zanj tudi ni vedela, pozna le pomladanske (*C. napolitanus*), bo pa vnaprej pozorna nanje in me o morebitni najdbi obvestila.

Fabrizio Martini je v odgovoru napisal, da ta najdba pomeni povezavo njihovih nahajališč v furlanski ravnini z našimi ob Soči. Še



Bela cvetova z značilnim rumenim goltom. Foto: Daniel Rojšek.

posebej to drži za nahajališče pri Plaveh, na severozahodnem vznožju Sabotina.

Upajmo, da bodo položnejše površine v Šmavru še naprej kosili in vzdrževali zdajšnje rastiščne razmere. Z močnejšim zaraščanjem bo tukajšnje uspevanje dvocvetnega žafrana ogroženo. To se je zgodilo pod okoli pet kilometrov oddaljeno Kalvarijo pri Gorici oziroma nad Podgoro, kjer ga je 15. februarja leta 1955 nabral botanik Karl Zirnich (Mezzena, 1986), a ga tam poslej ni nihče več uspel potrditi.

Literatura:

Buser, S., 1973: Osnovna geološka karta 1:100 000, Tolmač lista Gorica L 33-78, Beograd.

Dakskobler, I., 2013: Novosti v flori zahodne, severozahodne in osrednje Slovenije. Hladnikia, 31: 31-50.

Dakskobler, I., Wraber, T., 2009: Dvocvetni žafran vendarle tudi v Sloveniji. Proteus, 71 (7): 320-324. Mezzena, R., 1986: L'erbario di Carlo Zirnich (Ziri). Atti del museo civico di storia naturale di Trieste, 38 (1): 1-519.

Poldini, L., 2009: La diversità vegetale del Carso fra Trieste e Gorizia. Lo stato dell'ambiente. Trieste: Edizione Goliardiche, 732 str.

Žabe podrevnice v tropskem deževnem gozdu Kostarike

Tom Turk

Rio Bolsa je ena od številnih majhnih rečic ali večjih potokov, ki v bližini tropske raziskovalne postaje v La Gambi pritečejo iz temačnih globin tropskega deževnega gozda nacionalnega parka Piedras Blancas. Na prvi pogled se prav nič ne razlikuje od drugih – majhne brzice, ki tečejo čez kamne in skale ter se praviloma zlivajo v kristalno čiste tolmune, v katere se včasih ujame kakšen sončni žarek, ki mu uspe prodreti skozi bujno in nepregledno zelenje. Pa vendar je Rio

Bolsa drugačna od drugih podobnih rečic, saj ponekod ob njenih bregovih žive drobne, a ikonične žabice, ki bi morale biti zaradi svojih živih barv dobro vidne. Pa niso, a o tem nekoliko kasneje. Žabice, ki smo jih zavzeto iskali med prodom, obrežnim listjem in vejevjem, medtem ko smo brodili skozi tolmune, se prebijali čez spolzke skale in se plazili med podrtimi debli, ki so marsikje zajezili tok reke, so se pridno izmikale našim pogledom.

Predstavnice podrevnic iz rodu Allobates niso strupene, zato tudi niso kričeče obarvane. Živijo prikrito med listi na gozdnih tleh in v špranjah med kamni na obrežjih gozdnih potočkov, od koder pa se lahko samci glasno oglašajo. Če jih presenetimo, zelo hitro skačejo in kar na lepem izginejo, ko se skrijejo med listje. Težko jim je slediti, kaj šele fotografirati. Na sliki je vrsta A. talamancae. Foto: Tom Turk.



Podrevnice, listavke, jajcežerke in sorodnice

Žabe, ki so se trmasto skrivale pred nami, uvrščamo v družino podrevnic (*Dendrobatiidae*), ki združuje številne rodove teh bolj ali manj živopisanih in praviloma zelo majhnih žabic. Vse skupaj poznamo okrog 180 vrst, ki živijo izključno v neotropskih deževnih gozdovih Srednje in Južne Amerike. Glavni rodovi družine so *Dendrobates* (podrevnice, v ožjem pomenu besede), *Phylllobates* (listavke) in *Oophaga* (dobesedno jajcežerke). Sistematika žab se zadnje čase zaradi molekularnih metod ugotavljanja sorodnosti hitro spreminja, zato tudi vrste pogosto menjajo rodove, celo družine, in podrevnice pri tem niso izjema. Kakorkoli, angleško govoreči narodi vse podrevnice in sorodne žabice imenujejo »poison dart frogs«, saj toksine nekaterih vrst številna južnoameriška plemena res uporabljajo za zastrupljanje konic puščic, ki jih izstreljujejo s pihalniki. Resnici na

ljubo, vse podrevnice niso strupene, večino pa njihovi izločki res vsebujejo številne organske molekule, med katerimi so nekatere, ki lahko ubijejo tudi človeka. Kostariške vrste niso tako strupene, čeprav tako kakor njihove južnoameriške sorodnice vsebujejo podobne toksine, a v precej manjših količinah. V Kostariki živi osem vrst podrevnic. Pet iz rodov *Dendrobates*, *Phylllobates* in *Oophaga* je živoobarvanih in strupenih, tri



Samček vrste *A. talamancae* s tovorom paglavcev na svojem hrbtu išče primerno lužico, kamor jih bo odložil, in tako poskrbel, da se bodo paglavci razvili v odrasle žabe.

Foto: Tom Turk.

vrste iz rodov *Allobates* in *Silverstoneia* pa so nevpadljivih rjavih barv z nekaj svetlejšimi progami. Te živijo prikrito med listjem in nimajo toksičnih izločkov, nekateri herpetologi jih zato uvrščajo v samostojno družino nestrupenih podrevice Aromobatidae.

Podrevice so dobri starši

Podrevice najpogosteje najdemo ob manjših rečicah, kot je tudi Rio Bolsa. Zadržujejo se med vlažnim listjem in vejevjem, včasih tudi med kamni in skalami, na prodiščih, ki jih ustvarja reka. Kljub njihovi kričeči obarvanosti (aposematične oziroma svarilne barve), ki morebitnim plenilcem jasno sporoča, da so strupene, jih težko opazimo. Znajo se dobro skriti med nepreglednim opadom, ki pokriva tla tropskega deževnega gozda. Podrevice odlagajo svoja jajca med vlažno listje. Pri večini vrst samci skrbijo, da ostane okolica primerno vlažna, če ni, redno vlažijo odložena jajčeca z urinom podobno tekočino, ki jo izločijo iz posebne vrečke. Ko se izležejo paglavci, jih na hrbtu odnesejo do ustrezne lužice ali v vodo, ki se nabira v čašah bromelij in med listi podobnih epifitskih rastlin. Samci nekaterih vrst tovorijo na hrbtu le enega, največ dva paglavca, drugi pa lahko tudi več. Skrb za zarod je še zlasti zanimiv pri rodu *Oophaga*. Samčki iz tega rodu, vsak s svojim paglavcem na hrbtu, splezajo na drevo do prve ustrezne bromelije, kjer jih stresejo v vodo, ki se nabira v čaši. Ker paglavec tam nima ustrezne hrane, samica v čašo večkrat odloži neoplojena jajčeca, ki rabijo paglavcu za hrano, dokler se ne preobrazi v odraslo žabo.

Večina podrevice je strupenih, nekatere so nevarne tudi človeku

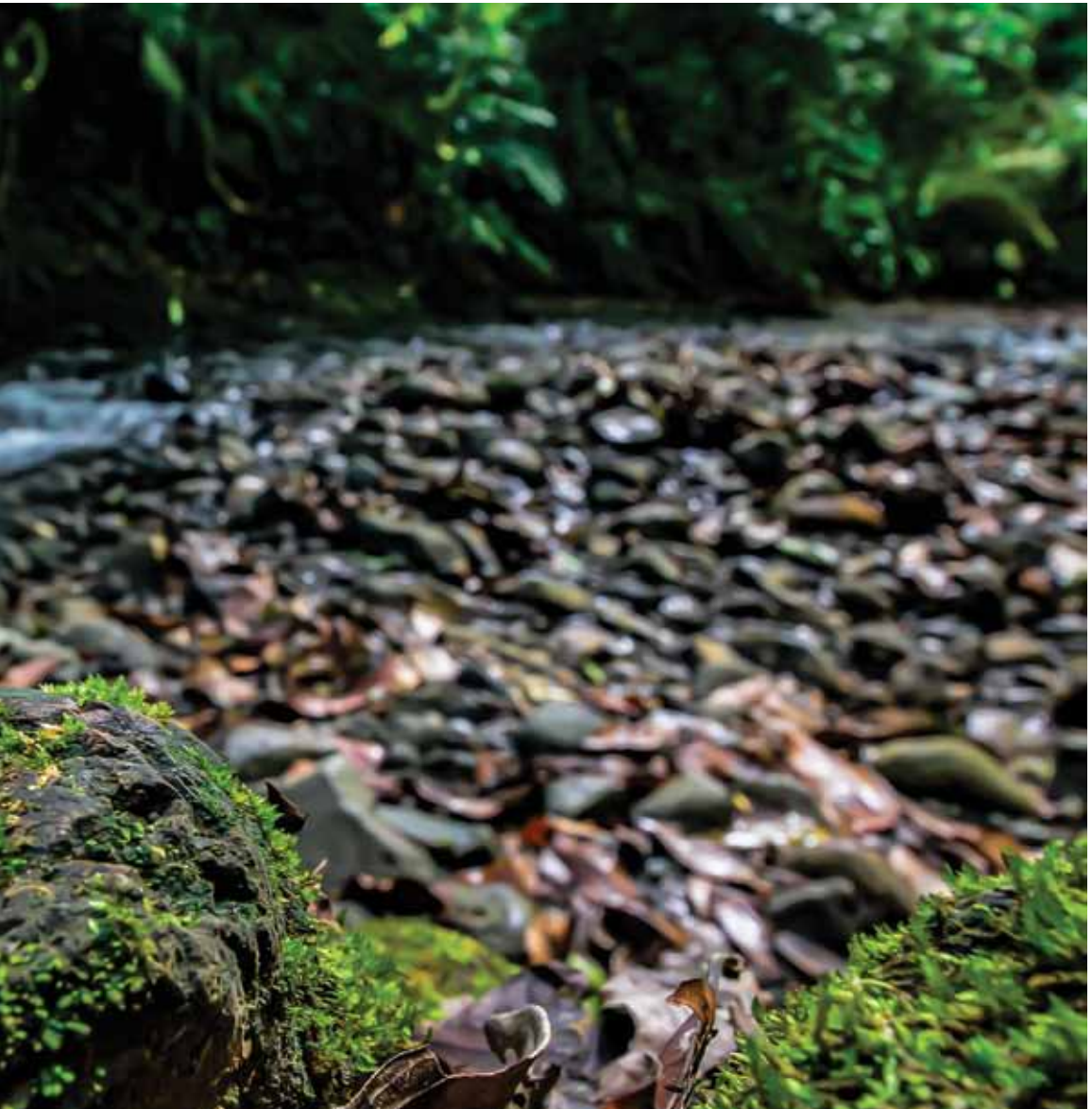
Raziskovalci in tudi rejci podrevice vedo, da je njihova toksičnost odvisna od prehrane. V naravi to večinoma predstavljajo hrošči iz družine Melyridae, ki naj bi bili glavni vir batrahotoksina, najbolj strupenega steroidnega alkaloida, ki je v kožnih



Značilno življenjsko okolje podrevice vrste Oophaga granulifera so obrežja manjših gozdnih potokov, njihova prodišča, špranje med večjimi in manjšimi kamni ter z listjem in vejevjem pokrita vlažna gozdna tla ob potokih.
Foto: Tom Turk.

izločkih najbolj strupenih listavk (*Phylllobates*). Toksini drugih podrevnic pa bi lahko izvirali tudi iz mravelj (na primer družine Formicidae), s katerimi se velikokrat hranijo te žabice. Podrevnice imajo v primerjavi z drugimi vrstami žab, ki se prehranjujejo s podobnim plenom, sposobnost, da lahko prevzamejo toksične snovi iz svojega plena, nekatere nespremenjene, druge pa nekoliko

biotransformirane nato kopičijo v kožnih žlezah in jih po potrebi izločajo na površino kože. Ker je v ujetništvu prehrana podrevnic drugačna, tudi toksičnih snovi v takem okolju ne morejo dobiti in zato izgubijo strupenost. Raznih toksičnih kožnih alkaloidov, ki jih izločajo podrevnice, je veliko, trenutno jih poznamo okrog devetdeset. Glavni med njimi so *pumiliotoksini A-D* (de-



kahidrokvinolinske spojine), *histrionikotoksin* (1-azaspiro [5.5]undekan), skupina *gefirotoksinov* (perhidropiropiperidinske in perhidropirolokvinolinske spojine), epibatidin (kloropiridil azabicikloheptan) in steroidni, že omenjeni alkaloid, batrahotoksin. Ti toksini imajo številne in raznolike biološke učinke. Večina jih na tak ali drugačen način vpliva na prenos živčnega vzburjenja iz motoričnih živcev na mišice. Delujejo kot modulatorji nekaterih ionskih kanalčkov na različnih mestih živčno-mišičnega prenosa. Najmočnejši toksin podrevice je nedvomno batrahotoksin, steroidom podobna lipofilna molekula, ki deluje na eno od vezavnih mest (mesto 2) v napetostno odvisnih kanalčkih Na^+ na aksonu motoričnih živcev. Z vezavo na kanalček povzroči neprekinjeno depolarizacijo motoričnega nevrona, prekomerno vzburjenje prečno-progastih mišic in končno njihovo paralizo. Največ batrahotoksina vse-

bujejo kožni izločki južnoameriških listavk *Phyllobates bicolor*, *P. aurotaenia* in *P. terribilis*. Zlasti zadnja je glavni vir batrahotoksina za avtohtone prebivalce amazonskega gozda z območja Choco v Kolumbiji. Uporabljajo ga za premaz svojih puščic za lov na opice, lenivce in podobne živali, ki žive visoko v drevesnih krošnjah. Že najmanjša ranitev s tako puščico pomeni uspešen lov, saj strup plen zelo hitro paralizira, da ta pade z drevesa lovcu dobesedno »v naročje«. Z žabami, ki jim zagotavljajo batrahotoksin, lovci ravnajo z vsem dolžnim spoštovanjem. Pri odvzemu strupa ravnajo z njimi skrajno previdno in pazijo, da ne pridejo v stik s strupom, ki bi bil tudi za njih lahko poguben.

V Kostariki živi osem vrst podrevice, a jih ni prav lahko najti

Kot že rečeno, kostariške vrste še zdaleč niso tako strupene, vendar je pri rokova-

Oophaga granulifera je okrog tri centimetre velika podrevice in ena bolj pogostih vrst svojega rodu. Je izrazito teritorialna vrsta in jo, kljub zelo podobnemu življenjskemu prostoru, ki ga ustvarjajo manjši vodotoki v tropskem deževnem gozdu, najdemo le ponekod. Foto: Tom Türk.



nju z obema vrstama iz rodu *Phyllobates* (*P. lagubris* in *P. vittatus*) kljub vsemu potrebna previdnost. Zelo malo možnosti pa je, da boste obe vrsti kostariških listavk sploh uspeli videti v naravi, saj kljub živi obarvanosti živita skrivno življenje. Več je možnosti za srečanje z obema vrstama podrevnic iz rodu *Oophaga* (pacifiško *O. granulifera* in njej alopatrično vrsto *O. pumilio*, ki naseljuje karibsko stran Kostarike). Tudi edino kostariško predstavnico rodu *Dendrobates*, *D. auratus*, je nekoliko lažje zaslediti v naravi, čeprav je tudi za to potrebno kar nekaj sreče. Predvsem vrste iz rodu *Oophaga* so zelo ozemeljske, zato jih kljub podobnosti celotnega življenjskega prostora ob reki lahko najdemo le na nekaterih mestih. Pred nekaj leti, ko smo organizirali drugo ekskurzijo v Kostariko, nam je za eno od teh mest povedal Dennis Kollarits, raziskovalec z Univerze na Dunaju, ki se v La Gambi ukvarja s

preučevanjem podrevnic. Takrat smo jih našli brez težav in tudi dve leti kasneje smo na istem mestu dokaj hitro naleteli na dve ali tri oranžno-zelenkaste žabice vrste *Oophaga granulifera*.

Letos smo se na pohodu in oprezanju za podrevnicami razdelili v dve skupini, toda mesta, kjer smo prejšnja leta naleteli nanje, nikakor nismo uspeli najti. Neverjetno koliko stvari se lahko v dveh letih spremeni v deževnem gozdu, čeprav je videti vse zelo podobno. Toda tok reke ubira svojo pot, deževno obdobje in podrtja drevesa naredijo svoje, tako da smo brez uspeha kar dolgo tavalili ob rečnem toku. Končno smo tisti, ki smo bili prvi, sklenili, da se obrnemo, saj nad stikanjem za žabami med kupi listja in vejevja nismo bili več navdušeni, še zlasti ne, ko sta dve študentki skoraj pohodili zajetno, najbolj strupeno kostariško kačo suličarko (*Bothrops asper*). Ta ni bila videti

Edina predstavnica rodu Dendrobates v Kostariki je zeleno-črna podrevnica D. auratus, ki je velika okrog štiri centimetre. Foto: Tom Turk.





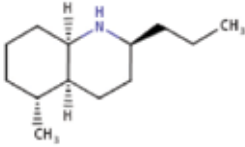
Kožne žleze podrevnice na fotografiji so na površino kože izločile belkasti strupeni izloček. Kostariške podrevnice niso tako strupene kot njihove južnoameriške sorodnice, a je vseeno bolje, da z njimi ravnamo previdno. Foto: Tom Turk.

nič kaj dobre volje, saj sta jo očitno zmotili med prebavljanjem plena. Za povrh vsega je piscu teh vrstic še spodrsnilo na spolzki skali, tako da si je razbil komolec ter poškodoval fotoaparatus. Oba sta na srečo zdržala do konca potovanja, bolelo je pa vseeno. Na srečo je imela skupina za nami več sreče ali pa boljše oči. Prej kot mi so se ustavili ob reki in ko smo se jim pridružili, so ravno navdušeno opazovali eno od dveh podrevnic vrste *Oophaga granulifera*, ki so ju uspeli najti. Te žabice so res prikupne in v bistvu kar potrpežljivo pozirajo fotografu. Opravili smo fotoseanso in se zadovoljno odpravili nazaj po rečni strugi. Čez petdeset metrov pa nas je čakalo novo prijetno preseneče-

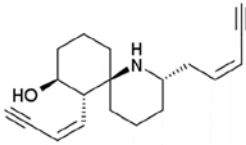
nje. Na rečnem produ je čepela zeleno-črna podrevnica (*Dendrobates auratus*). Te žabice se tukaj res nismo nadejali, kajti osebkovi te vrste večinoma živijo globlje v gozdu, kjer jih lahko opazimo le, če imamo res dobre oči. Ker se je okrog nje očitno nagnetlo preveč občudovalcev in so jo nekateri tudi malo pobezali s palčko, je žabica iz kožnih žlez začela izločati belkasti strupeni izloček, ki nas je prepričal, da se žabice ni pametno dotikati. Bili smo navdušeni, saj smo na štiri potovanjih v Kostariko to vrsto podrevnic videli le dvakrat. Tropski deževni gozd nam je tako še enkrat dokazal, da je poln življenja, ki pa ga ni lahko najti. Žabe, ki smo jih iskali, le potrjujejo to pravilo.

Zgradba pomembnejših toksinov v izločkih žab podrevnic in njihovo delovanje

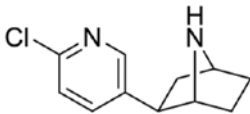
- Pumiliotoksin C (modulator delovanja napetostno odvisnih kanalčkov Na^+).



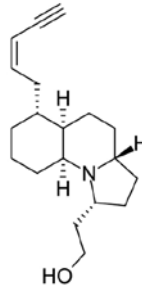
- Histrionikotoksin (nekompetitivni zaviralec nikotinskega tipa acetilholinskih receptorjev - nAChR)



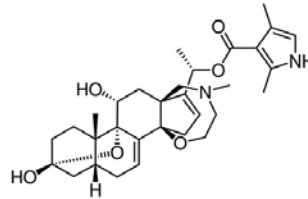
- Epibatidin (agonist nekaterih podtipov nAChR in mAChR v centralnem in perifernem živčevju)



- Gefirotoksin (agonist muskarinskega tipa acetilholinskih receptorjev – mAChR)



- Batrahotoxin (modulator delovanja napetostno odvisnih kanalčkov Na^+ na motoričnih živcih)



Uravnavanje encimov s ciljanjem alosteričnih mest: primer katepsina K • Kemija

Uravnavanje encimov s ciljanjem alosteričnih mest: primer katepsina K

Tjaša Goričan, Marko Novinec

Zdravilne učinkovine večinoma delujejo tako, da uravnavajo delovanje bioloških molekul v telesu. Pogosto so njihove tarče encimi, to je beljakovine, ki delujejo kot katalizatorji kemijskih reakcij v telesu. Vsi encimi žal niso enako dovzetni za uravnavanje, zdravilne učinkovine pa morajo imeti tudi

čim manj stranskih učinkov v telesu. Zato je v razvoju novih učinkovin potrebnih veliko znanja o sami tarči ter tudi dobršna mera iznajdljivosti. V zadnjih letih se v načrtovanju učinkovin uveljavlja načelo ciljanja tako imenovanih alosteričnih mest na površini encimov, ki so namenjena prav uravnavanju

njihovega delovanja in so oddaljena od aktivnih mest, kjer poteka encimska kataliza. V prispevku bova avtorja predstavila svoje raziskovalno delo na področju alosteričnega uravnavanja cisteinske peptidaze katepsina K, enega ključnih encimov v presnovi kosti in pomembne tarče za zdravljenje osteoporoze. Naše delo je usmerjeno v razumevanje molekularnih mehanizmov v tem procesu in v razvoj učinkovin za uporabo v raziskovalne in medicinske namene.

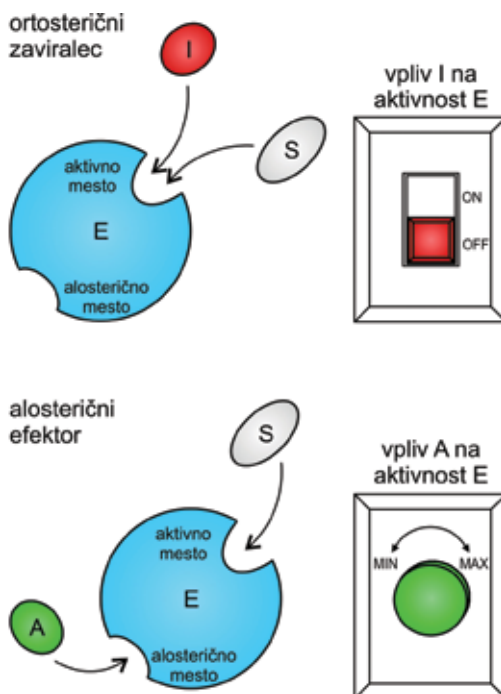
Nekaj besed o alosteriji

Beljakovine oziroma proteini opravijo večino dela v bioloških sistemih, kakršno je človeško telo. Med njimi veliko skupino predstavljajo encimi, ki katalizirajo vse kemijske reakcije v sistemu. Naše telo njihovo delovanje natančno uravnava. Pomen uravnavanja se pokaže takrat, ko notranji nadzor popusti, njihovo nenadzorovano delovanje pa privede do različnih bolezni. Encimi so velike in kompleksno zgrajene molekule, aktivna mesta, kjer poteka kataliza, pa predstavljajo le majhen del njihove strukture. Poleg njih so v številnih encimskih molekulah (in tudi ostalih proteinih na splošno) odkrili dodatna mesta, ki so prostorsko oddaljena od aktivnih in sodelujejo v uravnavanju njihovega delovanja. Za ponazoritev prostorske oddaljenosti teh uravnalnih mest od aktivnih so jih poimenovali alosterična mesta. Beseda »alosteričen« izvirava iz grških besed »allos« in »stereos«. Zvezo »alosterično mesto« lahko prevedemo kot mesto z drugačno prostorsko organizacijo atomov, s čimer ponazorimo, da se na to mesto vežejo drugačne molekule kot na ak-

tivno mesto. V najenostavnejšem primeru molekula encima vsebuje eno aktivno in eno alosterično mesto. Njeno delovanje je uravnavano tako, da vezava uravnalne molekule oziroma efektorja na alosterično mesto spremeni prostorsko razporeditev atomov v aktivnem mestu in s tem spremeni njeno biološko aktivnost. Primer takšnega proteina je katepsin K, o katerem bo več govora v nadaljevanju.

Alosterija v medicini

Alosterično uravnavanje je zlasti pogosto v procesih celične presnove, kjer je tudi najboljše preučeno, raziskave zadnjih desetletij pa kažejo, da je alosterija verjetno prisotna pri skoraj vseh proteinih. Tega se zavedajo tudi raziskovalci, ki razvijajo nove zdravilne učinkovine, tako da se ciljanje alosteričnih mest uveljavlja kot pomemben pristop v uravnavanju nepravilno delujočih encimov in ostalih proteinov. Tak pristop je alternativa uveljavljenemu pristopu, kjer učinkovina, imenovana ortosterični zaviralec, zavre de-



Slika 1: Shematska primerjava vpliva ortosteričnega zaviralca (I) in alosteričnega efektorja (A) na delovanje encima (E) na substrat (S), prikazana z analogijo različnih vrst stikal za luč.

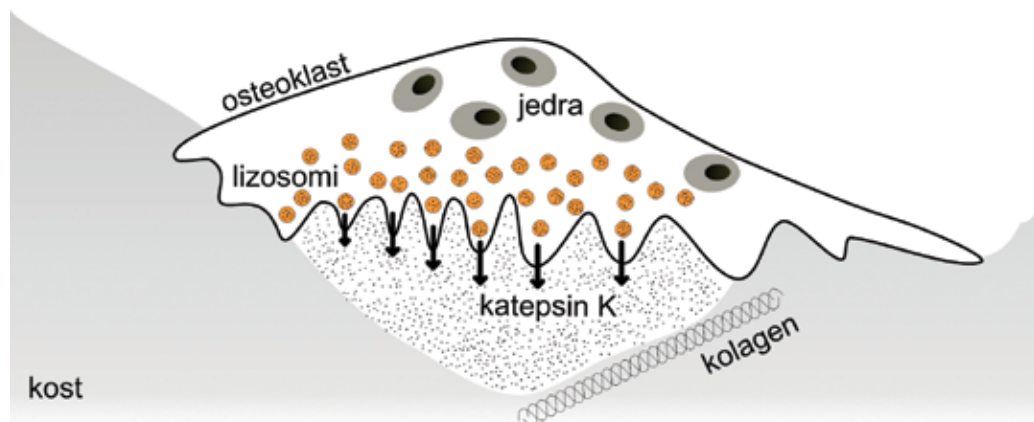
lovanje encima tako, da tekmuje s substratom za vezavo v aktivno mesto. V primerjavi s slednjimi imajo alosterični efektorji vsaj v teoriji nekatere bistvene prednosti, med drugim lahko ne le zavrejo delovanje tarče, temveč povzročijo širši spekter sprememb njene aktivnosti. Kot je prikazano na sliki 1, lahko primerjavo med obojimi ponazorimo s preprostim primerom iz vsakdanjega življenja, in sicer z razliko med navadnim in zatemnilnim stikalom za luč. S prvim lahko luč le vklopimo in izklopimo, z drugim pa lahko natančno nadziramo, koliko svetlobe bo osvetljevalo prostor. Podobno lahko z ortosteričnimi zaviralci le popolnoma ugasnemo delovanje proteina, z alosteričnimi efektorji pa lahko aktivnost proteina natančno uravnavamo. Z uporabo slednjih lahko delovanje proteina popolnoma zavremo, znižamo ali pa tudi povišamo, česar z ortosteričnimi zaviralci ne moremo doseči. Zlasti znižanje encimske aktivnosti s tako imenovanimi delnimi zaviralci je pomembna prednost, saj lahko s takšnim načinom uravnavanja znižamo bolezensko povišano aktivnost encima, pri tem pa ohranimo del njegove aktivnosti, ki je pomemben za normalno delovanje telesa. Prva uporabljena učinkovina v široki uporabi, ki uravnava encimsko

aktivnost preko alosteričnih mehanizmov, je bil imanitib, ki ga je razvilo podjetje Novartis in ga trži pod imenom Glivec. Učinkovina deluje kot zaviralec encima Abelsonove tirozinske kinaze, ki je prekomerno aktivna pri nekaterih vrstah levkemije in povzroča nenadzorovano razmnoževanje rakavih celic. Pričakujemo lahko, da se bo uporaba alosteričnih učinkovin s časom povečala. Takšne učinkovine so zlasti privlačne v primerih, ko z ortosteričnimi zaviralci želenega učinka ni mogoče doseči ali pa imajo slednji neželene stranske učinke. Seveda pa mora biti ciljni protein dovzeten za ta način uravnavanja. Na tem mestu lahko zgoraj uporabljeno analogijo dodatno razširimo z ugotovitvijo, da tako, kot ni vsaka sijalka primerna za uporabo z zatemnilnim stikalom, tako tudi vsak encim ni dojemljiv za alosterično uravnavanje. Za uspešen razvoj moramo torej nujno preučiti molekulske mehanizme alosterije v preiskovanih encimih.

Nekaj besed o Katepsinu K

Katepsin K uvrščamo med peptidaze, torej encime, ki razgrajujejo druge proteine v manjše fragmente, tako da cepijo peptidno vez med aminokislinskimi ostanki, ki proteine gradijo. Natančneje ga uvrščamo v

Slika 2: Ilustracija delujočega osteoklasta na površini kostnine. Celica ustvari zaprto območje, imenovano resorpcijska lakuna, v katero izloči encime iz lizosomov. Med slednjimi je Katepsin K edini, ki lahko cepi celotna kolagenska vlakna, zaradi česar ima zelo pomembno vlogo pri razgradnji kostnega tkiva.



družino papainu podobnih cisteinskih peptidaz, ki so v naravi zelo razširjene in jih najdemo tako pri človeku kot pri živalih, rastlinah in tudi pri bakterijah. Ti encimi se pri človeku in živalih nahajajo v celičnih organelih lizosomih, kjer je njihova temeljna vloga razgradnja proteinov. Za katepsin K je znano, da ima poleg slednje tudi druge fiziološke vloge. Lahko se namreč izloča iz celic v okolje zunaj celic, kjer razgrajuje sestavine zunajceličnega okolja, kot so na primer kolageni, elastini in proteoglikani, ki se vežejo v aktivno mesto katepsina K in tako predstavljajo substrate zanj. Poleg tega ima tudi druge vloge v človeškem telesu. Pomemben je na primer v maščobnem tkivu, kjer sodeluje pri adipogenezi, to je tvorbi maščobnih celic, in v ščitnici, kjer je pomemben za sproščanje ščitničnega hormona tiroksina iz prohormona tiroglobulina. Najpomembnejšo vlogo pa ima katepsin K pri razgradnji kostnine, kar je tako pri človeku kot pri drugih vretenčarjih pomembno za odstranjevanje starega in poškodovanega kostnega tkiva.

Pri človeku je katepsina K največ v kosteh, in sicer v večjedrnih celicah osteoklastih, ki se nahajajo na površini kostnega tkiva oziroma kostnine. Slednja je zgrajena iz dveh sestavin, in sicer anorganskega dela, sestavljenega iz mineralov kalcijevega fosfata v obliki hidroksiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), in organskega dela, katerega v približno devetdesetih odstotkih gradijo vlakna proteina kolagena tipa I. Za nastanek kostnine so odgovorne celice osteoblasti. Nasprotno osteoklasti kostnino razgrajujejo. Proces razgradnje oziroma resorpcija kosti poteka tako, da se celice osteoklasti pritrdijo na površino kosti, pri čemer med njimi in kostjo nastane izolirano okolje, imenovano resorpcijska laka (slika 2). V ta prostor osteoklasti izločijo klorovodikovo kislino, ki raztopi minerale, in lizosomske encime, ki razgradijo organski del kosti. Med temi encimi je najpomembnejši katepsin K, ki je edini med njimi sposoben cepiti celotna kolagenska vlakna kosti

in ima tako eno izmed osrednjih vlog v tem procesu. Ko osteoklasti svoje delo dokončajo, jih nadomestijo osteoblasti, ki nastale vrzeli v kosteh zapolnijo z novo kostnino. Na ta način se staro in poškodovano kostno tkivo ves čas odstranjuje in nadomešča z novim. Ocenjujejo, da se vsako leto človeku obnovi deset odstotkov okostja, torej se v povprečju vsakih deset let celotno človekovo okostje nadomesti z novim.

Katepsin K se v celicah izraža kot proencim, to je neaktivna oblika encima, in se nato aktivira pri nizkem pH v lizosomih do aktivne oblike. Na njegovo aktivnost vplivata redoks potencial in pH, saj je aktivna oblika katepsina K optimalno aktivna v reducirajočem okolju in pri nizkem pH, in sicer med 5,0 in 7,0, kakršen je v lizosomih. V citosolu in v zunajceličnem okolju njegovo aktivnost uravnavajo tudi proteini, na primer cistatini, stefini, kininogeni in tiropini, ki delujejo kot tekmujoči ortosterični zaviralci, saj se lahko vežejo v aktivno mesto katepsina K, pri čemer tekmujejo s substratom za vezavo in posledično zavrejo delovanje encima. Za katepsin K je znano, da je lahko uravnavan tudi alosterično, pri čemer njegovo delovanje poleg naravnih alosteričnih efektorjev lahko uravnavamo tudi preko nekaterih umetno sintetiziranih malih molekul, ki se vežejo na alosterično mesto tega encima.

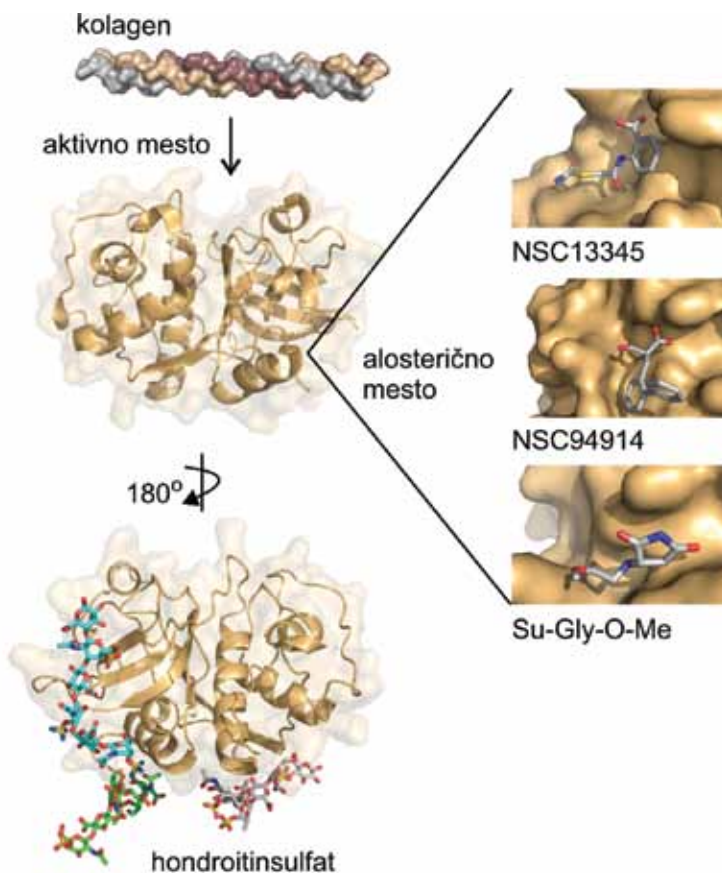
Katepsin K je obetajoča tarča za razvoj zdravil

Kot rečeno, je za dobrobit organizma pomembno, da je delovanje encimov ustrezno uravnavano. Pomen tega procesa se pokaže tudi v primeru katepsina K. Povečana aktivnost tega encima je namreč povezana s številnimi boleznimi, med katerimi so najbolj v ospredju prav tiste, ki so povezane z okostjem. Poudariti velja zlasti osteoporozo, ki jo zaznamuje postopno zmanjševanje kostne mase, kar privede do povečanega tveganja za zlome kosti. Osteoporozo je posledica pretiranega delovanja osteoklastov ter

posledično katepsina K, zato ne preseneča, da ta že nekaj časa velja za obetavno tarčo za njeno zdravljenje. Zdravil, ki bi ciljala katepsin K, še ni na tržišču. V razvoju je bilo več ortosteričnih zaviralcev katepsina K za zdravljenje osteoporoze, a so razvoj večine žal morali ustaviti. Najobetavnejši zaviralec je pod imenom Odanacatib razvijalo ameriško podjetje Merck Sharp & Dohme Corp. Učinkovina je sprva dajala zelo dobre rezultate, a so razvoj po obsežnih kliničnih študijah ustavili, saj naj bi pri bolnikih povečala verjetnost za pojav srčne kapi. Edini zaviralec katepsina K, ki je trenutno še v kliničnih testiranjih, je MIV-711 švedskega podjetja Medivir, in sicer kot potencialna učinkovina za zdravljenje osteoartritisa, kroničnega vnetja sklepov. Prvi klinični testi so pokazali, da je zdravljenje z MIV-711 varno, nadaljnje študije pa bodo morale potrditi še njegovo učinkovitost.

Alosterično uravnavanje katepsina K

Kot alternativo ortosteričnim zaviralcem v našem raziskovalnem delu preučujemo take, ki bodo delovanje encima zavirali preko alosteričnih mehanizmov. Ker je bil obstoj alosterije pri katepsinu K in sorodnih encimih ob začetku našega dela skoraj popolnoma neznan, je bila večina našega dosedanjega dela vezanega na preučevanje mehanizmov alosteričnega uravnavanja, v prihodnosti pa bomo to znanje uporabili za načrtovanje alosteričnih učinkovin, ki bodo potencialno uporabne tako v medicinske kot raziskovalne namene. Danes poznamo več naravnih in sintetičnih alosteričnih efektorjev katepsina K, ki na različne načine interagirajo z njim (slika 3). Prve raziskave s tega področja so pokazale, da je katepsin K v človeškem te-



Slika 3: Prostorska struktura katepsina K z označenim aktivnim mestom in alosteričnimi mesti. V aktivno mesto tega encima se lahko veže njegov naravni substrat kolagen. Na različna alosterična mesta pa se lahko vežejo tako naravni alosterični efektorji katepsina K, na primer hondroitinsulfat, kot tudi nekatere sintetične male molekule (NSC13345, NSC94914 in Su-Gly-O-Me).

lesu alosterično uravnavan z glikozaminoglikani (GAGi), dolgimi linearnimi polisaharidi z gostim negativnim nabojem, ki interagirajo s pozitivno nabito površino katepsina K. Skupina kanadskih raziskovalcev je pokazala, da se glikozaminoglikani lahko vežejo na več mest na katepsinu K, ki so oddaljena od aktivnega mesta, hkrati pa se lahko na vsako verigo glikozaminoglikana veže več molekul katepsina K, s čimer dobimo večje oligomerne agregate encima. Najpomembnejši glikozaminoglikan za vezavo katepsina K naj bi bil hondroitin-4-sulfat (C4S), zanimivo pa je, da njegova prisotnost deluje na katepsin K spodbujevalno in znatno poviša delovanje encima na kolagen. Mi smo vpliv teh interakcij podrobneje preučili, določili in glikozaminoglikane opisali kot prve znane alosterične efektorje pri tej družini encimov. Ugotovili smo tudi, da je vpliv glikozaminoglikanov na aktivnost katepsina K odvisen od pH in od tipa glikozaminoglikana, saj na primer C4S pri nizkem pH (vrednosti okoli 5,0) pospeši razgradnjo kolagena, pri nevtralnih vrednostih pH med 7,0 in 7,5 pa jo zavira, medtem ko drug glikozaminoglikan, heparin, deluje ravno obratno. Glikozaminoglikani ne vplivajo samo na aktivnost tega encima, ampak tudi na njegovo stabilnost, hkrati pa imajo raznolike vplive tudi na razgradnjo drugih proteinskih substratov.

Glikozaminoglikani so nedvomno pomembni pri kompleksnem uravnavanju katepsina K v človeškem telesu, a zaradi svoje funkcijske raznolikosti niso najprimernejši kandidati, na podlagi katerih bi lahko razvijali alosterične zaviralce. Zato smo se lotili iskanja novih molekul, ki bodo imele natančno določljiv učinek na katepsin K. Z uporabo računalniških metod smo analizirali celotno družino papainu podobnih peptidaz in na podlagi te analize napovedali več potencialnih alosteričnih mest na površini katepsina K. Na ta mesta smo nato računalniško umestili knjižnico več kot sto tisoč spojin, izmed katerih smo nato okoli dvesto najboljših izbrali za poskusno testiranje, med

njimi pa je bilo približno petnajst takšnih, ki so dejansko vplivale na aktivnost katepsina K. Dve izmed najbolj obetavnih spojin NSC13345 ([2-(2-karbamoilsulfanilacetil)-amino]benzojska kislina) in NSC94914 ([2-bifenilmetil]malonska kislina) smo okarakterizirali tudi strukturno in ugotovili, da se vežeta na novo alosterično mesto na spodnji desni strani katepsina K (slika 3). Obe delujeta kot delna zaviralca encima, torej encimsko aktivnost znižata, a je ne zavreta popolnoma. Kljub temu, da se obe vežeta na isto alosterično mesto, imata nekoliko drugačen učinek na encim, saj spojina NSC13345 zavre razgradnjo kolagena za osemdeset odstotkov, spojina NSC94914 pa le za petdeset odstotkov. V zadnjem času smo sintetizirali še tretjo spojino, Su-Gly-O-Me (metil (*R*)-(2,5-dioksopirolidin-3-il)glicinat), ki se veže na to alosterično mesto in deluje podobno kot spojina NSC94914: razgradnjo kolagena zavre za približno petdeset odstotkov. V prihodnosti nameravamo na podlagi te enostavne spojine razviti nove spojine z boljšimi lastnostmi, ki bodo uporabne v raziskovalne in tudi medicinske namene.

Zanimiva je tudi molekulska podlaga uravnavanja preko tega alosteričnega mesta. Poleg malih molekul to alosterično mesto interagira tudi s C4S, ki pa celokupno gledano poviša aktivnost encima. Z vezavo na isto mesto lahko torej različni efektorji dosežejo raznolike učinke na aktivnost katepsina K. Te razlike pripisujemo temu, da vsak efektor na drugačen način interagira z alosteričnim mestom, torej za delovanje nekega efektorja ni pomembno, zgolj *kam* se veže, ampak tudi, *kako* se veže. Čeprav se to morda sliši presenetljivo, je to dejansko pogost pojav v uravnavanju aktivnosti proteinov. Vzporedno s tem trenutno preučujemo tudi molekulske mehanizme alosteričnih poti pri katepsinu K, to je, preko katerih aminokislinskih ostankov se signal o vezavi alosteričnega efektorja prenese do aktivnega mesta. Z uporabo računalniških metod smo

napovedali možne poti od alosteričnega do aktivnega mesta katepsina K. Te poti sedaj poskušamo tudi eksperimentalno dokazati in s tem v celoti okarakterizirati alosterični mehanizem katepsina K.

Literatura:

- Aguda, A. H., Panwar, P., Du, X., Nguyen, N. T., Brayer, G. D., Brömme, D., 2014: *Structural basis of collagen fiber degradation by cathepsin K. Proceedings of the National Academy of the United States of America*, 111: 17474–17479.
- Duong, L. T., Leung, A. T., Langdahl, B., 2016: *Cathepsin K inhibition: a new mechanism for the treatment of osteoporosis. Calcified Tissue International*, 98: 381–397.
- Goričan, T., 2016: *Identifikacija in karakterizacija novih alosteričnih modifikatorjev človeškega katepsina K. Magistrsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo.*
- Li, Z., Kienetz, M., Cherney, M. M., James, M. N., Brömme, D., 2008: *The crystal and molecular structures*

- of a cathepsin K: chondroitin sulfate complex. Journal of Molecular Biology*, 383: 78–91.
- Lindsley, C. W., 2014: *2013 Philip S. Portoghesi Medicinal Chemistry Lectureship: drug discovery targeting allosteric sites. Journal of Medicinal Chemistry*, 57: 7485–7498.
- Novinec, M., Kovačič, L., Lenarčič, B., Baici, A., 2010: *Conformational flexibility and allosteric regulation of cathepsin K. Biochemical Journal*, 429: 379–389.
- Novinec, M., Lenarčič, B., 2013: *Cathepsin K: a unique collagenolytic cysteine peptidase. Biological Chemistry*, 394: 1163–1179.
- Novinec, M., Korenč, M., Caflisch, A., Ranganathan, R., Lenarčič, B., Baici, A., 2014: *A novel allosteric mechanism in the cysteine peptidase cathepsin K discovered by computational methods. Nature Communications*, 5: 3287.
- Novinec, M., Rebernik, M., Lenarčič, B., 2016: *An allosteric site enables fine-tuning of cathepsin K by diverse effectors. FEBS Letters*, 590: 4507–4518.
- Nussinov, R., Tsai, C. J., 2013: *Allostery in disease and in drug discovery. Cell*, 153: 293–305.



Tjaša Goričan, rojena leta 1991, je magistrica biokemije. Na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani, kjer je zaposlena kot mlada raziskovalka, se ukvarja z raziskovanjem alosterične komunikacije in z racionalnim načrtovanjem ter sintezo optimiziranih alosteričnih efektorjev človeških katepsinov K in S.



Marko Novinec, rojen leta 1980, je doktor znanosti s področja biokemije in molekularne biologije. Zaposlen je kot izredni profesor na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani. Poleg poučevanja se ukvarja z raziskavami na področju biokemije proteinov. Osredotoča se zlasti na mehanizme uravnavanja aktivnosti encimov, med katerimi eno od glavnih tarč predstavlja družina papainu podobnih peptidaz.

Oko – vrata v dušo in svet

Kristijan Skok, Lidija Kocbek



*Slika 1: Sokol selec (Falco peregrinus), ki je tudi pogosto omenjen v simboliki očesa in kot prisposoba boga Horusa.
Foto: Keven Law. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Peregrine_Falcon_head_shot.jpg.*

Oko, organ vida, predstavlja enega izmed naših najpomembnejših čutov, s katerim doživljamo svet okoli sebe. V prispevku so opisani pomembnejši prelomni dogodki v zgodovini vede oftalmologije, zgradba in delovanje očesa pri ljudeh, poudarjene pa so tudi posebnosti vida pri nekaterih živalskih vrstah. Predstavljene so pogoste očesne bolezni in načini zdravljenja.

Oko je bil predmet zanimanja že od nekdaj. Mnogo filozofov in zdravnikov je imelo svoje predstave o očesu kot izvoru žarkov

(plamen znotraj očesa), ki zajamejo vse v svojem dosegu. Očem pripisujejo številne simbolne in mistične pomeni. Simboli so v templjih in celo na denarju (slika 2a). V različnih verstvih so oči povezane z dvema različnima silama ali vlogama. Desno oko pomeni sonce, po izročilu ustreza dejavnosti in prihodnosti, levo je lunarno in pomeni pasivnost in preteklost.

Simbolizem očesa

Oko predstavlja vsevednost, pozornost, moдрost in resnico. S pogledom v oči vidiš

dušo posameznika in je v zahodni kulturi znak iskrenosti, zakrivanje pa znak prikri- vanja, skrivnosti. V nasprotju z zahodno sta v azijski kulturi zakrivanje oči in sklanjanje znak vljudnosti in skromnosti.

V religiji

V egipčanski mitologiji predstavlja Horu- sovo oko vsevidnost boga, moč, zdravje in zaščito in je kraljevsko znamenje (slika 2b). Desno oko predstavlja sonce in levo luno. V krščanstvu se oko pojavlja v motivu Bo- ga stvarnika, vsevednega, vsenavzočnega in vsevidnega. V nekaterih verah, kot je hin- duizem, predstavlja »anjo« ali obrvno čakro. Jung primerja oči z mandalo, ki je spiritu- alni simbol v indijskih religijah. V geome- tričnih oblikah mandale se pogosto vidi oko (slika 2c). Jung je to poimenoval polioftal- mija (mnogo oči), kar zanj predstavlja pri- kaz nezavednega

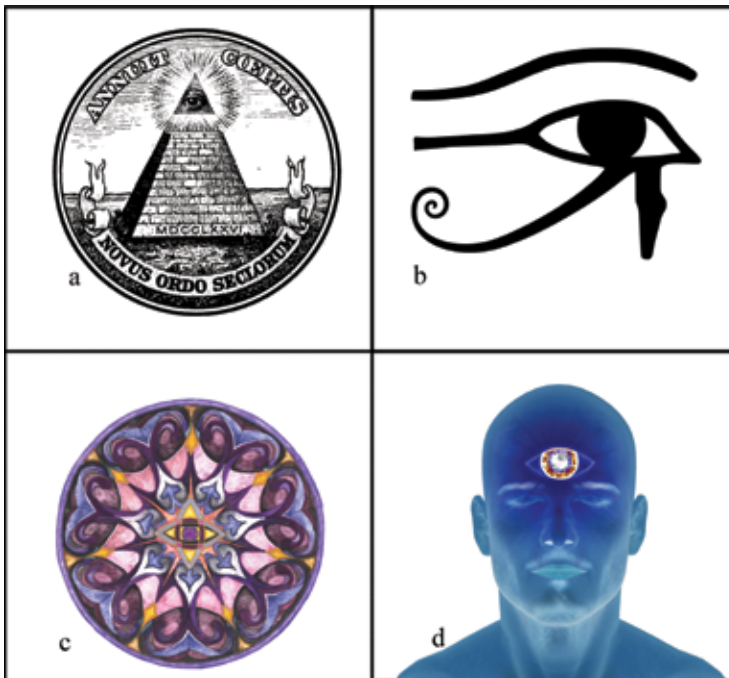
Ostali pomeni

Videno v sanjah ima oko različne pomene, ki se razlikujejo glede na obliko in barvo

oči. Neumne, škilave, zaprte, črne, slabe oči in njihova izguba napovedujejo žalostne in neprijetne dogodke, lepe, modre in ostre oči pa prijetne in pozitivne dogodke. Tretje oko označuje nadčloveško stanje, v katerem jasnovidnost doseže popolnost, pogled v astralne ravni (slika 2d).

Zgodovina oftalmologije

Znanost, ki se ukvarja z anatomijo, fiziolo- gijo in bolezenskimi stanji oči, se imenuje oftalmologija. Aristotel je bil eden prvih, ki je podvomil v teorijo »ognja« v očeh. Za opredelitev anatomije in fiziologije očesa je zaslužen Galen, njegova spoznanja so ostala nespremenjena mnoga stoletja. Njegove ideje so našle posluh pri arabskih znanstvenikih/ zdravnikih, ki so jih razvijali naprej. Nauk o očeh so obravnavali kot znanost, izdajali so knjige o zdravljenju oči. Obsežnejši opis anatomije in fiziologije očesa je delo Leo- nardo da Vincija. Johannes Kepler je napi- sal teorijo o projekciji svetlobe in nastanku slike na mrežnici. Leče mikroskopov, ki sta jih odkrila Leeuwenhoek in Malpighi, so v



Slika 2: Različni simbolni pomeni očesa. a) Motiv vsevidnega očesa, prikaz na ameriškem dolarju (<http://tattoos.org/eye-pyramid-dollar-bill-tattoo.html>); b) Horusovo desno oko, deli očesa so narisani v sorazmerju s formulo iz Rhindovega matematičnega papirusa (https://en.wikipedia.org/wiki/Eye_of_Horus#/media/File:Eye_of_Horus_Right.svg); c) mandala v obliki očesa (<https://mandalachakra.com/tag/third-eye-chakra-mandala/>); d) prisposoba za tretje oko (<https://www.youtube.com/watch?v=VrQD9pJ9BII>).



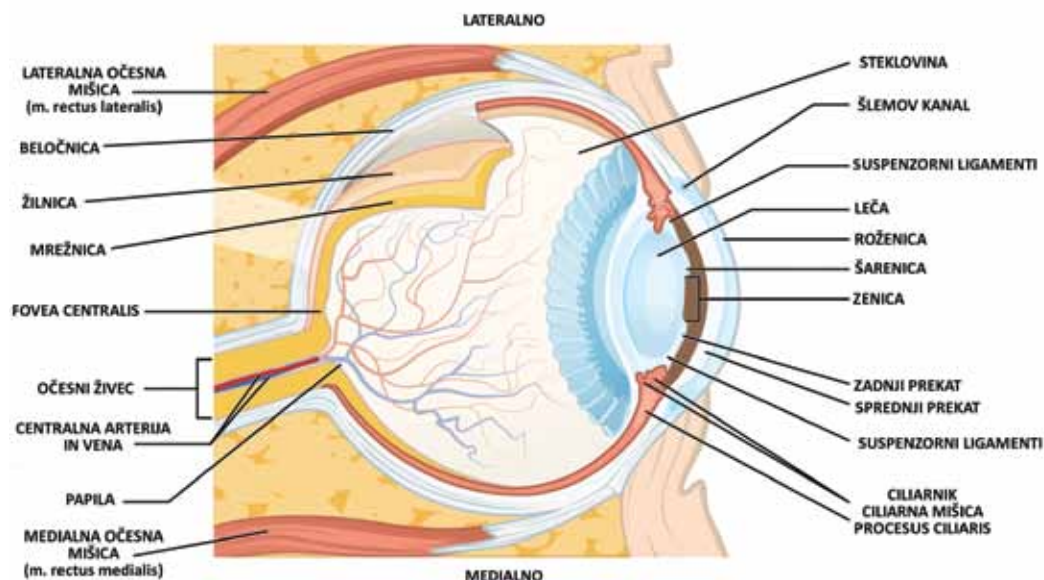
Slika 3: V spomin Hermanna von Helmholtza je bila v Nemčiji leta 1994, 100 let po njegovi smrti, natisnjena spominska poštna znamka. https://de.wikipedia.org/wiki/Hermann_von_Helmholtz#/media/File:DBP_1994_1752Hermann_von_Helmholtz.jpg.

sedemnajstem in osemnajstem stoletju služile pri bolj podrobnem pregledu oči. V devetnajstem stoletju se je razvoj oftalmologije pospešil. Posegi na očeh so postali varnejši. Pregled očesnega ozadja je postal dostopen in bolj enostaven s Helmholtzovim oftalmoskopom. Začetniki sodobne oftalmologije so s svojimi revolucionarnimi odkritji Von Graefe, Donder in Helmholtz (slika 3).

Osnovne lastnosti in zgradba očesa

Oko sestavljajo zrklo in pomožne naprave očesa: solzni aparat, zrkelnje mišice in veke. Zrklo (*bulbus oculi*) je parni organ okrogle oblike s premerom 23 milimetrov (slika 4). Zrklo je sestavljeno iz treh očesnih ovojnic, prav tako ga lahko delimo na sprednje in zadnje dele. Zunanjo plast predstavljata beločnica (*sclera*) in roženica (*cornea*). Beločnica je bela in čvrsta, neprozorna vezivna opna,

Slika 4: Prikaz zunanjih in notranjih anatomskih struktur očesa, prerez skozi zrklo. Avtor: OpenStax College. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1413_Structure_of_the_Eye.jpg.



ki daje očesu oporo in obliko. Nanjo je pritrjenih vseh šest zunanjih očesnih mišic, ki omogočajo devet položajev zrkla. Spreddaj prehaja beločnica v roženico, ki nima žil, ima pa veliko živčnih vlaken. Zato se ob najmanjšem dotiku oko zapre (roženični refleks). Poškodba roženice boli in izzove tako imenovan obrambni trias: blefarospazem, epiforo in fotofobijo. Srednja plast je žilna plast (*uvea*), ki je bogato ožiljena. Ime je dobila po temni pigmentaciji in obliki, ki spominja na grozd. Sestavljena je iz treh delov: šarenice (*iris*), ciliarnika (*corpus ciliare*) ter žilnice (*choroidea*). Šarenica, poimenovana po barviti roži oziroma prvotni prenašalki sporočil olimpskih bogov, je kot mavrica enako barvita. V šarenici se nahajata mišici *dilatator pupillae* in *sphincter pupillae*, ki uravnava širino zenice. Prva mišica razširi zenico (midriaza) pod vplivom simpatičnega živčnega sistema, da vpadne več svetlobe in se razširi vidno polje. Takrat smo pripravljene na boj ali beg. Druga mišica zoži zenico (mioza) pod vplivom parasimpatičnega sistema, ki spodbuja prehranske funkcije in počitek telesa. To spoznanje pride prav pri pregledu oči in očesnega ozadja: pri odraslih uporabljajo kapljice kratko delujočega midriatika (na primer tropikamid), ki zavre učinek parasimpatičnega sistema, zaradi česar se zenica razširi. Prav tako lahko uporabijo kapljice Phenylephrine. Te spodbujajo simpatični sistem, s čimer se spodbudi mišica *dilatator pupillae*, ki razširi zenico. Nekoč so si ženske, ki so želele biti bolj zapeljive, razširile zenice z izvlečki iz volčje češnje (*Atropa belladonna*). Kapljice, ki zožijo zenico, se imenujejo miotiki. Mnogo kemičnih substanc lahko vpliva na zenice. Pri zlorabi/uporabi opija se zenica na primer zoži, pri zastrupitvi s kokainom pa razširi. Ciliarna mišica je odgovorna za nastanek prekatne tekočine in spreminjanje moči lomljenja skozi lečo (akomodacija) s tankimi nitmi/vlakni, ki so pritrjene na lečo (*zonule*). Žilnica je najbolj prekrvljeni del telesa in skrbi za prehrano optičnega dela mrežnice. Notra-

nja plast je mrežnica (*retina*), njena naloga je zaznava slike. Na njej se nahajajo čutilne celice (nevroepitelij), čepnice in paličnice. S pomočjo fotokemičnih procesov pretvori vpadno svetlobo v živčne dražljaje, ki se prenesejo po obeh očesnih živcih do možganov. Pot, ki jo do vidnih centrov v možganih opravi živca, se imenuje vidna pot. Na mrežnici se nahaja več pomembnih struktur. Prva je papila (izstopišče očesnega živca), na kateri se lahko opazijo spremembe pri glavkomu zaradi povišanega očesnega pritiska, ki povzroči vdrtje in atrofijo živca. Druga pomembna struktura na mrežnici je rumena pega. Ime je dobila zaradi obarvanosti pri pregledu pod zeleno svetlobo. V njeni sredini se nahaja fovea in predstavlja območje najostrejšega vida na mrežnici. Razlog je gosta razporeditev čepnic (od šest do sedem milijonov) na tem mestu, ki so odgovorne za gledanje pri svetlobi in za centralni vid. V ostali mrežnici se nahajajo paličnice. Teh je od 110 do 125 milijonov. Zadolžene so za periferni vid, gledanje v mraku in v temi. Solzni aparat, ki sodi med pomožne naprave očesa, je sestavljen iz sekretornega in odvodnega dela. Solzna žleza sodi v sekretorni del in izloča vodno plast solz. Odvodni del je v notranjem očesnem kotu z zgornjo in spodnjo solzno luknjico, solznima kanalčkoma, ki se združita v solznik. Iz njega steče tekočina po solzno nosnem kanalu v spodnji nosni prehod. Oči prekrivata spodnja in zgornja veka. Pod kožo obeh vek je mišica, ki pri močnem zapiranjju očesa stisne obe veki. Mišico, ki dviguje in zapira zgornjo veko, uporabljamo pogosteje. Spodnja mišica pri tem miruje in služi za oporo. Mežikanje (20- do 30-krat v minuti) pomaga razporediti solze po veznici in roženici, kar preprečuje njeno izsušitev.

Nekaj posebnosti oči v živalskem svetu

Odrasle žuželke (deblo členonožcev) imajo par sestavljenih (fasetnih) oči. Fasetno oko je sestavljeno iz osnovnih gradnikov, imenovanih omatidiji. Svetlobo usmerjata na ču-

tilne celice v vsakem omatidiju leča iz prozorne kutikule in pod njo kristalni stožec iz posebnih celic. V vsakem omatidiju je praviloma osem čutnic in poleg tega pigmentne celice, ki preprečujejo prehod svetlobe v sosednje enote. Oko kačjega pastirja ima 10.000 omatidijev, čebela 5.500 in navadna muha 800. Omatidiji podnevi dejavnih žuželk dobivajo svetlobo zaradi zaščitnega pigmenta le prek svojega lečja, pri nočnih žuželkah pa se ob nizki svetlobi ta pigment premakne tako, da svetloba iz več sosednjih leč pade na iste svetločutne celice in se tako občutljivost očesa poveča. Večina žuželk zaznava ultravijolično svetlobo, ne pa rdečega dela spektra, čeprav poznamo tudi izjeme. Zato žuželke redko oprahujejo rdeče rože. Ob fasetnih očeh imajo odrasle žuželke tipično še troje preprostih očesc (*ocellus*). Te so občutljive za hitre spremembe v svetlobi. Pupili podobna struktura se pri žuželkah

imenuje psevdopupila (slika 5) in je zgolj posledica absorpcije vpadle svetlobe v omatidijih, ki ležijo v optični ravnini oziroma smeri pogleda.

Izjemno zanimivi so predstavniki iz debla členonožcev, družine rakov iz reda *Stomatopoda* (slika 6). Zaradi svoje zunanje podobnosti bogomolki jih imenujemo morske bogomolke ali bogomolčarji. Znani so po svojem napadalnem obnašanju, po izjemni moči, s katero lahko celo zlomijo steklo akvarija, in po edinstvenem vidu. Nekateri predstavniki te vrste imajo v retini kar 12 do 16 vrst fotoreceptorjev - človek ima le štiri. Vsako fasetno oko, sestavljeno iz 10.000 omatidijev, je razdeljeno v tri regije, kar omogoča globinski vid.

Za ptice je vid najpomembnejše čutilo. Oči so v primerjavi s telesom zelo velike. (Ne) plenilske ptice imajo oči umeščene ob strani, zato imajo vidno polje veliko do 300

Slika 5: Oko bogomolke (Archimantis latistyla) – prikaz njene psevdopupile. Foto: Dalantech. <http://dalantech.deviantart.com/art/Mantis-Maintenance-93124093>.





Slika 6: *Odontodactylus scyllarus*, predstavnik reda stomatopoda. Znan po svojem agresivnem obnašanju, izjemni moči in edinstvenem vidu. Foto: Roy L. Caldwell, Department of Integrative Biology, University of California, Berkeley. https://en.wikipedia.org/wiki/Mantis_sbrimp#/media/File:OdontodactylusScyllarus2.jpg.

stopinj. Pri plenilkah so oči bolj spredaj. To omogoča boljše binokularno gledanje in s tem tudi globinski vid.

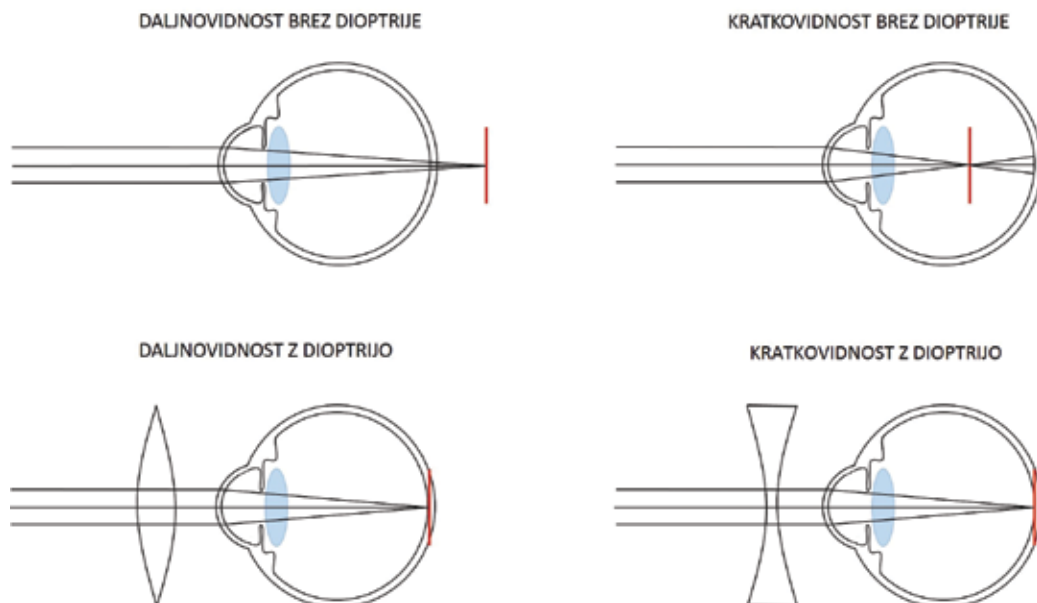
V primerjavi s sesalci imajo ptice manj gibljive oči. To pomanjkljivost nekatere nadomestijo z gibanjem glave celo do 270 stopinj (na primer sove). Namesto stiskanja vek za ovlažitev očesa uporabljajo žmurko (*plica semilunaris*). Imajo večje vidno polje ostrega vida in dobro razvit barvni vid. S pomočjo dodatnega pigmenta so sposobne razločiti ultravijolično in polarizirano svetlobo. Nočne ptice imajo v mrežnici več paličnic za boljši nočni vid. Poleg večje gostote receptorjev na fovei imajo nekatere ptice plenilke (sokol) tudi dve fovei (centralno in periferno) ter posebno strukturo, imenovano *pecten oculi*, ki sodi k žilnici in hrani mrežnico. *Pecten oculi* se nahaja v notranjosti očesa. Z nevroanatomskega vidika imajo ptice tudi večje število možganskih jeder, ki so odgovorna za vid.

Mačke in mnoge druge nočne živali imajo za očesno mrežnico posebno plast odbojnih celic (*tapetum lucidum*), ki delujejo kot ogledalo in svetlobo odsevajo nazaj na mrežnico.

Zaradi tega in zaradi velikega števila paličnic mačke izredno dobro vidijo v temi – njihov nočni vid je precej boljši kot pri večini drugih živali.

Pogoste očesne bolezni in zdravljenje

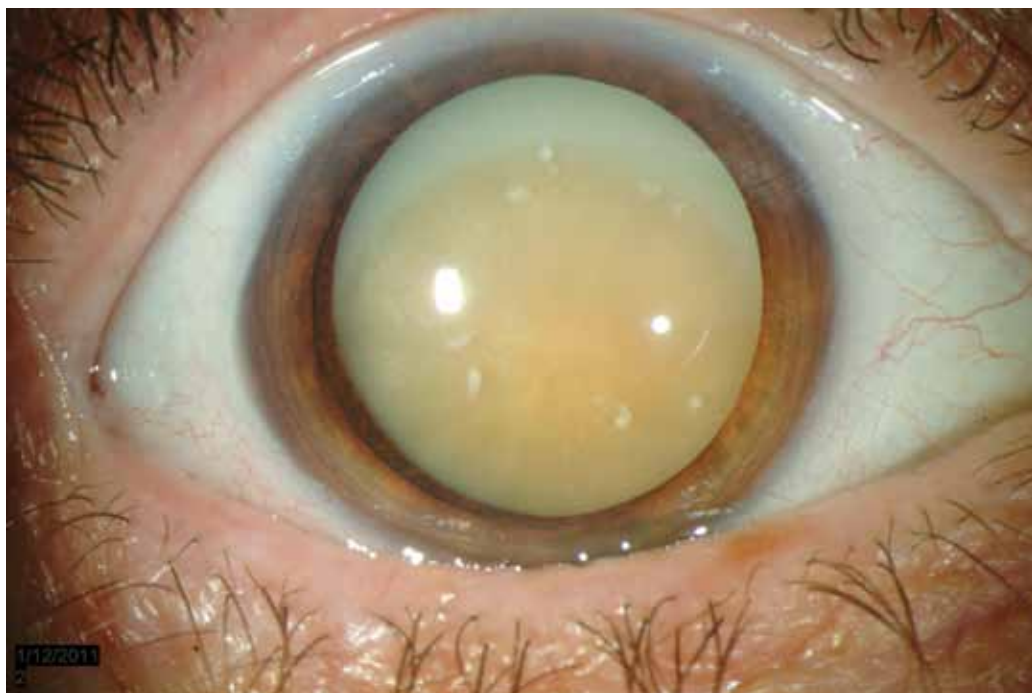
Nekatere izmed najpogostejših bolezenskih stanj oči so refrakcijske motnje. Razmerje, ki nastane med dolžino zrkla in močjo njegovega lomljenja brez sodelovanja akomodacije, imenujemo refrakcija. Svetlobni žarki, ki vpadejo skozi oko, se pri prehodu lomijo. Največjo lomilno moč imata roženica in nato leča. Mera za moč lomljenja je dioptrija. Ločimo konveksne (zbiralne +) in konkavne (razpršilne -) leče. Refrakcijske motnje so posledica sprememb v lomnih medijih ali dolžini zrkla. Med te sodijo kratkovidnost (miopija), daljnovidnost (hipermetropija) ter astigmatizem (*a* – brez, *stigma* – točka). S starostjo se zaradi odlaganja netopnih proteinov in zmanjšanja elastičnosti leče pojavlja tudi starostna daljnovidnost (presbiopija). Pri kratkovidnosti je moč lomljenja prevelika glede na dolžino zrkla oziroma je dolžina zrkla prevelika za moč lomljenja.



Slika 7: Prikaz daljnovidnosti ter kratkovidnosti s korekcijo in brez nje (Lasten).

Slika 8: Morgagnijeva senilna katarakta.

<http://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/cases-i/case146/Morgagnian-Cataract-1.JPG>.





Slika 9: Proces fakoemulzifikacije. a) V sprednjo lečno ovojnico naredijo okrogla odprtino (dva do tri milimetre), jedro leče pa razbijejo z ultrazvokom; b, c) v izpraznjeno lečo skozi odprtino v zadnji kapsulo prvotne leče vstavijo umetno lečo. <http://www.laserfocus.org/phacoemulsification/>.

Slika nastane pred mrežnico v steklovini. Če je moč lomljenja preslaba ali dolžina zrkla prekratka, nastane slika za mrežnico (daljnovidnost). Če se žarki ne zberejo v eni točki, ampak se lomijo v različnih smereh, govorimo o astigmatizmu. Te motnje zdravijo s korekcijskimi stekli (očala, kontaktne leče) ali z operacijo (refraktivna kirurgija). Za določitev refrakcijske motnje se lahko uporabijo subjektivne in objektivne metode. Pri kratkovidnosti uporabljamo razpršilne leče (–), pri daljnovidnosti pa zbiralne (+) (slika 7). Za korekcijo astigmatizma se uporabljajo cilindrične leče, ki različno lomijo svetlobne žarke.

Katarakta ali siva mrena je vsaka motnost v leči. Ime katarakta izvira iz grške besede za slap. Nekoč so mislili, da katarakta nastane zaradi strjene tekočine, ki priteče iz možganov. Simptomi so zamegljeni in dvojni vid, bleščanje, izkrivljena slika. Glede na etiologijo ločimo pridobljene in prirojene katarakte. Starostna (senilna) katarakta je najpogostejša (slika 8). Starostna katarakta nastane zaradi degeneracije in denaturacije proteinov v leči, ki se nabirajo in zameglijo vid. Zdravljenje je operativno. Drugi vzroki za pridobljeno katarakto so poškodbe, sistemske bolezni (diabetes) in druge očesne bolezni.

Odstranitev katarakte je ena izmed najstarej-

ših operacij na svetu. Prve operacije so lečo, ki je morala biti že izjemno trda (zelo pozna faza bolezni), dislocirale z ostrim predmetom ali udarcem. Posameznik je ostal brez leče, vendar je tako spet nekaj videl. Z uporabo anestetikov so v osemnajstem stoletju z rezom v roženico iz očesa odstranili lečo skupaj z ovojnico (intrakapsularna odstranitev). To operacijo je prvi opravil Daviel leta 1746. Od takrat se je kirurgija na tem področju izjemno hitro razvijala. Napredek je pomenila operacija, pri kateri se je ohranila zadnja kapsula leče. S tem se je preprečila kontaminacija steklovine (ekstrakapsularna odstranitev). Najpomembnejši napredek na tem področju pomeni uporaba ultrazvoka. Slovenec Anton Banko in Charles Kelman sta leta 1967 patentirala postopek fakoemulzifikacije. V sprednjo ovojnico leče naredijo okroglo odprtino (približno pet milimetrov), jedro leče razbijejo z ultrazvokom (slika 9a), skorjo leče posesajo, v izpraznjeno lečo pa skozi odprtino vstavijo umetno lečo (slika 9b, c). Leče so lahko fleksibilne (hidrofoben/hidrofilen akrilat, silikon) ali nefleksibilne (polimetil metakrilat), monofokalne (za blizu ali daleč), multifokalne in torične za astigmatizem. Težavo pri odstranitvi leče predstavlja izguba funkcije akomodacije. Čeprav obstajajo tudi akomodacijske leče, te trenutno še ne kažejo dovolj dobrih rezul-

tatov za množično uporabo. Posameznik v primeru vstavitve nove monofokalne leče na daleč vidi dobro, na blizu pa mora prav zaradi izgube akomodacije nositi očala.

Danes smo priča skokovitemu razvoju oftalmologije. Pred tridesetimi leti je bil najzanesljivejši pregled mrežnice z oftalmoskopom, sedaj paciente z diabetesom v sklopu presejalnega programa pregledujejo s slikanjem mrežnice. V preteklih letih je bilo na tem področju zdravljenja uvedenih veliko novosti, nove laserske metode odstranitve katarakte (femtosekundi laser), nova zdravila za diabetično makulopatijo, mrežnične proteze – bionično oko (angleško *bionic eye*). Najbolj obetajoče je, da razvoju na področju zdravljenja ni videti konca, kar bo lahko mnogim odprlo pogled v svet.

Slovarček:

Afakičen. *Oko brez leče.*

Atropin. *Atropin (po grški boginji usode Atropi) je strupeni alkaloid, ki se nahaja v volčji češnji (Atropa beladonna).*

Blefarospazem. *Mišična distonija, ki povzroča nenadzorovano stiskanje očesnih mišic, in del obrambnega triasa.*

Epifora. *Solzenje, ki je del obrambnega triasa.*

Fotofobija. *Preobčutljivost za svetlobo, ki je del obrambnega triasa.*

Fotopski vid. *Vid s čepki, ki so občutljivi za posamezne barve in oblike, manj za svetlobo, omogočajo ostrino vida. Značilen za gledanje ob dobri osvetlitvi.*



Kristijan Skok je študent šestega letnika splošne medicine na Medicinski fakulteti v Mariboru.

Mezopski vid. *Vid pri vmesnih intenzivnostih osvetlitve (na primer v polmraku ali pri slabi osvetlitvi).*

Midriaza. *Razširitev zenice.*

Mioza. *Zožitev zenice.*

Skotopski vid. *Vid s palčkami, ki so občutljive za obrise, gibanje in svetlobo ter omogočajo vid v mraku.*

Literatura:

- Gračner, B., Pabor, D., 2003: *Oftalmologija. Maribor: Visoka zdravstvena šola.*
- Hutchins, M., Evans, V. A., Garrison, R. W., Schlager, N. (uredniki), 2003: *Grzimek's Animal Life Encyclopedia. 2nd edition. Volume 3, Insects. Farmington Hills, MI: Gale Group.*
- Lang, G. K., 2014: *Augenheilkunde. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme.*
- Thoen, H. H., in sod., 2014: *A different Form of Color Vision in Mantis Shrimp. Science, 343: 411-413.*
- Ovsec, D. J., 2013: *O očesu. Gea, 23: 19-21.*
- Ronneberg, A., 2010: *The book of symbols: reflection on archetypal images. Köln: Taschen GmbH.*
- Vallortigara, G., 2004: *Visual Cognition and Representation in Birds and Primates. V: Rogers, L. J., Kaplan. G. (urednika): Comparative Vertebrate Cognition: Are Primates Superior to Non-Primates? Boston, MA: Springer US.*

Spletni naslovi:

- [http://blog.eyewire.org/hawks-vision-different-humans.](http://blog.eyewire.org/hawks-vision-different-humans)
- Primerjava očesa jastreba s človeškim.*
- [www.nlm.nih.gov/medlineplus/refractiveerrors.html.](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/refractiveerrors.html)
- Podatki o refrakcijskih motnjah in operacijah.*
- [www.uphs.upenn.edu/ophthalmology/about/history.htm.](http://www.uphs.upenn.edu/ophthalmology/about/history.htm)
- Kratek pregled sodobne oftalmologije.*



Lidija Kocbek je veterinarica in asistentka na Inštitutu za anatomijo, histologijo in embriologijo na Medicinski fakulteti v Mariboru.

Preimenovanje ulice v Piranu po prof. dr. Ljudevitu Kuščerju

Mitja Jančar

Naj se filatelisti najprej pohvalimo. S priložnostnim poštним žigom 12. avgusta leta 2016, s katerim smo počastili 125. obletnico rojstva prof. dr. Ljudevita Kuščerja, smo sprožili prvi kamenček v zaporedju posameznih korakov, katerih končni učinek je bilo preimenovanje dela Marxove ulice v Ulico Ljudevita Kuščerja.

Brez *Proteusa* sicer tudi te sprožitve ne bi bilo. Po naključju sem v *Proteusu* (september leta 1991) prebral Boletov članek o stoti obletnici Kuščarjevega rojstva. Zame je bila zlasti zanimiva informacija, da je bil rojen v Piranu. Nato smo čakali 25 let na novo okroglo obletnico - za filateliste je datum pomembna prvina, ker je del poštnege žiga in s tem del informacije. V vmesnem času je mesto Piran pridobilo nov Muzej podvodnih dejavnosti, ki delno pokriva Kuščarjevo udejstvovanje – potapljanje. Predstavitve tega žiga in osebne znamke se je udeležil tudi župan in v klepetu je padla ideja, da bi del ulice, ki je sicer brez hišne številke, poimenovali po njem. Predlog občinskemu svetu je podal Muzej podvodnih dejavnosti. Ker je v vseh ustanovah, ki so bile zaprosene za soglasje k preimenovanju, prevladovalo pozitivno vzdušje, smo razmeroma hitro – novembra lani - dočakali sklep občinskega sveta.

Medtem ko smo čakali na preimenovanje ulice, smo izbrskali še nekaj zanimivosti o Ljudevitu Kuščerju. V Škofijskem arhivu v Kopru smo našli zapis v krstni knjigi in s tem potrditev. Zanimalo nas je, kaj je družino Kuščer pripeljalo v Piran, in to v času, ko Piran ni bil prav prijazen do Slovencev. Samo tri leta po njegovem rojstvu je Piran doživel revolucijo, ko so se Italijani uprli



6330 PIRAN/PIRANO 9. 2. 2018

namestitvi trojezične (nemško-italijansko-slovenske) table na sodišču. Tega odgovora nismo dobili. Prav tako smo odkrili, da je Kuščer podaril Tržaškemu prirodoslovnemu muzeju zbirko polžev, ki jih je raziskoval. Nekateri od njih zdaj nosijo njegovo ime.

S svečanim odkritjem nove ulične table 9. februarja letos smo iz pozabe obudili spomin na človeka, na katerega so meščani Pirana lahko ponosni.

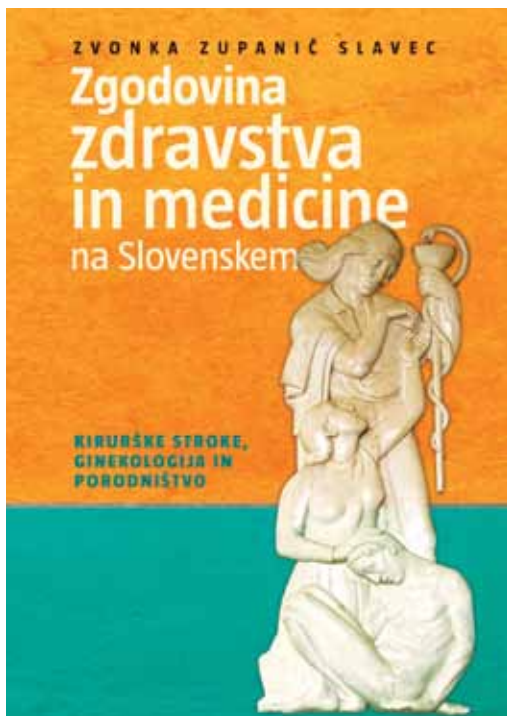
Ulično tablo sta skupaj odkrila župan Peter Bossman in njegov vnuk Samo Kuščer. Za slednjega so bile besede o Ljudevitu Kuščerju, ki sta jih nanizala Žare Sajič iz muzeja in Marjan Richter, potapljač in podvodni fotograf, presenečenje in počastitev, kako pomembnega deda je imel.

Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem

Enciklopedična monografija prof. dr. Zvonke Zupanič Slavec

Zdravnica in zgodovinarica medicine z Inštituta za zgodovino medicine Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani prof. dr. Zvonka Zupanič Slavec je pri dolgoletnem delu na tem področju usvojila poglobljeno znanje in ga strnila v obsežno monografijo v treh knjigah *Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem*. Izšli sta prvi dve knjigi, več kot 900 strani dolgi in opremljeni z več kot 2.200 fotografijami. Naslov prve knjige je *Medicina skozi čas, javno zdravstvo in farmacija*, druge pa *Kirurške stroke in porodništvo*. Povzeto po knjižnem povzetku recenzentov prof. dr. Alenke Radšel Medvešček in prof. dr. Dušana Sketa lahko zapišemo sledeče: Namen monografije je, da zanamcem ohrani v spominu razvojno pot slovenskega

zdravstva. Zato so v knjižni prikaz vpeti vsi presežki celotnega slovenskega prostora, poudarek pa ostaja na osrednji regiji, kjer je bilo do nedavnega in je v pretežni meri še vedno zbranega največ znanja, izkušenj, raziskovalnih in pedagoških možnosti kakor tudi vrhunske tehnologije. Monografija bo zanamcem ohranila spomin na izjemni trud zdravstvenega osebja in naše družbe pri reševanju življenj in prikazala bogastvo opravljenega preventivnega dela, ki izboljšuje kakovost življenja in podaljšuje življenjsko dobo, ter tudi rehabilitacijskega in paliativnega truda ter duhovne opore, kar s humanizacijo medicine olajšuje bolnikom pri srečevanju z boleznijo in smrtjo.



V prvem delu s podnaslovom *Medicina skozi čas, javno zdravstvo, farmacija* se bralci lahko seznanijo z ljudsko medicino, prvimi medicinskimi in farmacevtskimi šolami, samostansko medicino in karitativnimi ustanovami ter sodobno znanstveno medicino. Prikazani so razvoj javnega zdravstva in njegovih spreminjajočih se sistemov ter zakonodaje, nastanek zdravstvenih domov in posameznih bolnišnic (civilnih, vojaških, splošnih in specialnih), zasebnih zdravstvenih domov (sanatorijev), medicina v izrednih razmerah, vojna saniteta v prvi in drugi svetovni vojni ter posebej lekarništvo in farmacevtska industrija.

Drugo delo s podnaslovom *Kirurške stroke, ginekologija in porodništvo* prikazuje razvoj operativnih medicinskih strok z najobsežnejšo stroko kirurgijo (splošno kirurgijo, abdominalno kirurgijo, travmatologijo, kardiovaskularno kirurgijo, nevrokirurgijo, torakalno kirurgijo, plastično, rekonstruktivno in opeklinsko kirurgijo, urologijo, otroško kirurgijo ter maksilofacialno in oralno kirurgijo). Sledijo historijati drugih strok, ki so večinoma tudi kirurške: oftalmologije, otorinolaringologije, ortopedije ter ginekologije in porodništva. Temeljito so popisani razvojni koraki strok, ki čvrsto podpirajo kirurgijo: anesteziologije, transfuzijske in transplantacijske medicine, ter diagnostično-terapevtskih strok – radiologije in nuklearne medicine. Poglavlja se razvojno dotikajo tudi dela negovalnega osebja. Vsebinsko sklence rehabilitacijska medicina.

Tretji del, ki bo izšel v letu 2019, prikazuje razvoj neoperativnih medicinskih strok s kraljico medicine – interno medicino – in njenimi vejami (kardiologijo, angiologijo, intenzivno interno medicino, pulmologijo, gastroenterologijo, endokrinologijo, nefrologijo, revmatologijo, hematologijo, geriatrijo, toksikologijo), pediatrijo, infektologijo, nevrologijo, dermatovenerologijo, onkologijo in psihiatrijo. Predstavljen je tudi razvoj dentalne medicine, nege, laboratorijsko-diagnostične dejavnosti, mikrobiologije in

imunologije, patologije, sodne medicine in drugih predkliničnih strokovnih in raziskovalnih dejavnosti, zdravstvenega delovanja slovenskih zdravilišč, zdravstvenega šolstva, zdravstvenih združenj in njihovih glasil ter drugih, z zdravstvom povezanih ustanov v osrednji Sloveniji.

Zaradi večje preglednosti sta na koncu vsakega poglavja dodana povzetek in njegov prevod v angleški jezik, vse skupaj pa zaključijo še skupni slovenski in angleški povzetek knjižne vsebine.

Monografija zapolnjuje vrzel v slovenski zgodovini medicine, zdravstva in farmacije. Avtorica s sodelavci je z znanjem, prizadevnostjo in bogatimi knjižnimi izkušnjami uspela v njej strniti zelo obsežen razvoj zdravstva, medicine in farmacije pri nas. Pri njenem nastajanju so sodelovali usposobljeni strokovnjaki, tudi recenzenti posameznih poglavij. Knjigo je izdala Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, založnika pa sta Slovenska matica (slovenskamatica@siol.net) in Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije (zgmed@siol.net). Cena več kot 900 strani obsegajoče monografije v dveh knjigah s približno 2.200 slikovnimi prilogami znaša 98 evrov. Več informacij je na voljo pri založbi.

Jupiter v opoziciji

Mirko Kokole

Vsak zunanji planet, to je takšen, ki je od Sonca bolj oddaljen kot Zemlja, na nebu doseže lego, ko je natanko na drugi strani neba kot Sonce. Takrat pravimo, da je planet v opoziciji. To je tudi najboljši čas za njegovo opazovanje. Takrat ga lahko vidimo vso noč in je tudi Zemlji najbližje, kar pomeni, da je navidezno največji. Jupiter je letos dosegel opozicijo 8. maja in je sedaj najboljši čas za njegovo opazovanje. Od nas je oddaljen 962 milijonov kilometrov in je navidezno velik 44,9 ločne sekunde. Zelo je svetel, saj ima magnitudo $-2,5$, zato ga na nebu ne moremo zgrešiti. Od njega sta svetlejša le Venera in Luna. Jupiter se trenutno nahaja v ozvezdju Tehtnice, ki jo najdemo v zgodnjih nočnih urah nad jugovzhodnim obzorjem.

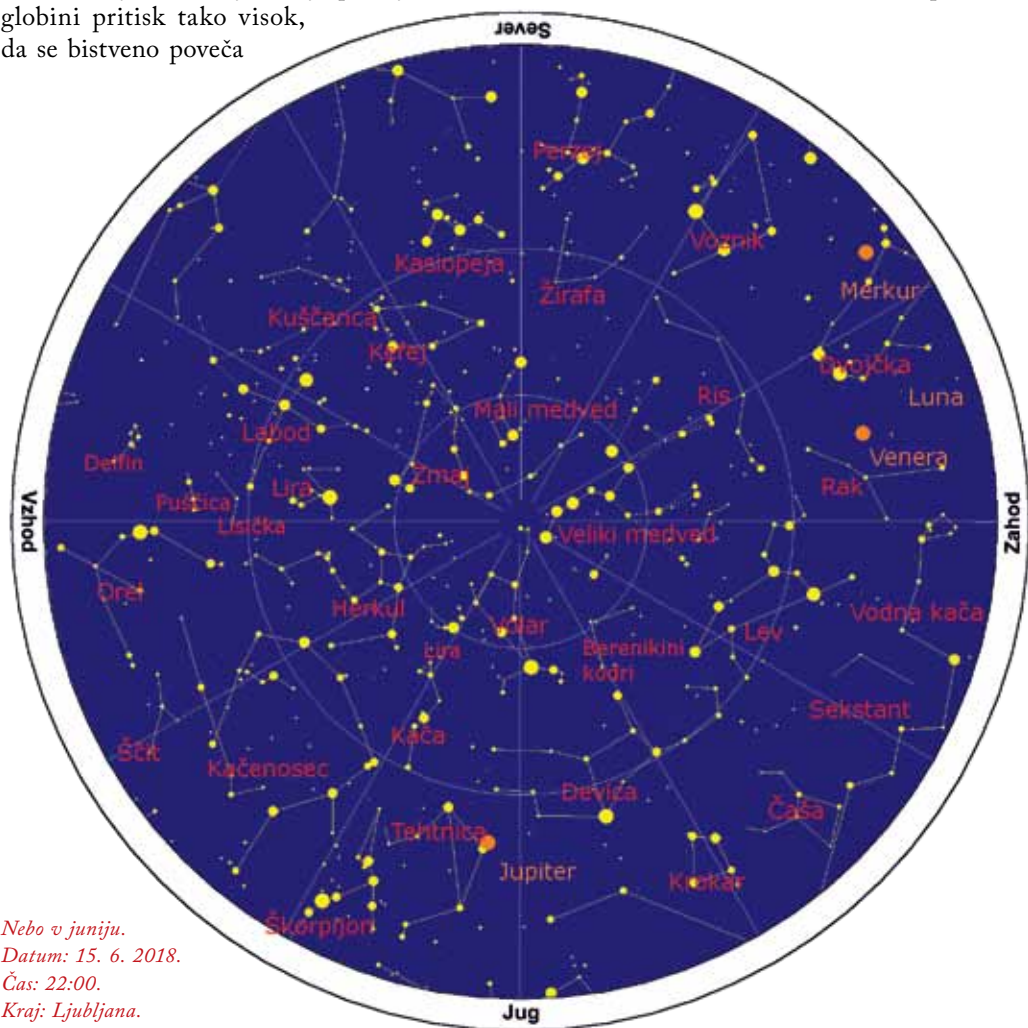
Jupiter je eden redkih nebesnih objektov, ki lahko nekaj ponudi prav vsakemu opazovalcu, tako tistemu, ki ga opazuje s prostim očesom, kot poklicnemu astronomu, ki ga opazuje s pomočjo vesoljskih sond. S prostim očesom lahko opazujemo, kako Jupiter iz dneva v dan počasi potuje med zvezdami in v nekem trenutku spremeni to navidezno smer potovanja. Takrat pravimo, da je prešel v vzvratno (retrogradno) gibanje. Tako navidezno gibanje po nebu je značilno za vse zunanje planete. Maja in junija ostaja Jupiter še v naprednem (progradnem) gibanju. V začetku julija, bolj natančno 9. julija, pa obrne smer gibanja in začne z vzvratnim gibanjem. Jupiter je trenutno tudi zelo blizu zvezde α Tehtnice in ju lahko tako opazujemo skupaj v vidnem polju vsakega daljnogleda. Ko pa smo že pri opazovanju, preverimo, ali vidimo, da je α Tehtnice res dvojna zvezda, s komponentama magnitude 2,7 in 5,1. Kot zanimivost povejmo, da ima α Tehtnice tudi svoje nenavadno ime Zubenelgenubi. Kljub temu, da ima oznako α , pa ni najsvetlejša zvezda v Tehtnici. Svetlejša od nje je β Tehtnice ali Zubenešamali.

Če imamo le manjši daljnogled, lahko z njim opazujemo Jupitrove štiri največje lune. Ker jih je prvi videl Galileo Galilei, jih imenujemo tudi Galilejeve lune. To so Io, Europa, Ganimed in Kalisto. Če jih bomo opazovali več dni zapored, bomo lahko zaznali njihov krožni ples okoli planeta. Skozi malo večji amaterski teleskop pa lahko opazujemo tudi največje značilnosti Jupitrovega ozračja. Prvo, kar bomo opazili, bodo gotovo pasovi, ki imajo na različnih zemljepisnih širinah različne temne in svetle odtenke. To so zračni tokovi, ki tečejo po vzporednikih in so posledica diferencialnega gibanja Jupitrovega ozračja. Tokovi so različno obarvani zaradi različne kemijske sestave in gostote. Poleg Jupitrovih pasov lahko ob malo bolj ugodnih opazovalnih razmerah opazimo tudi veliko rdečo pego. To je orjaški anticiklon, ki obstaja že ves čas, odkar so ga v 17. stoletju prvič opazili. Nahaja se približno 22 stopinj južno od Jupitrovega ekvatorja.

Jupitrovo ozračje pa je zanimivo tudi za poklicne astronome. Trenutno ga opazujejo s pomočjo vesoljske sonde *Juno*. Nekaj rezultatov, ki so jih prinesle meritve te sonde, smo omenili že v prejšnji številki *Proteusa*. Prispevek naj zaključimo z najnovejšimi ugotovitvami, do katerih so prišli astronomi. Astronomi so opazovali, kako se dinamično spreminja gravitacijsko polje Jupitra. To se zgodi zato, ker je Jupiter plinast in zelo velik planet in se v njegovem ozračju pretakajo izjemno velike količine materiala. To povzroči, da je gostota v nekaterih delih planeta večja kot v drugih in se posledično zato spremeni oblika gravitacijskega polja. Spremembo gravitacijskega polja izmerijo tako, da opazujejo, kakšen je gravitacijski vpliv, ki ga ima Jupiter na vesoljsko sondo, ko ta kroži okoli njega. Iz teh meritev so ugotovili, da je spreminjanje gravitacijskega polja asimetrično in da je dinamična masa ozračja, to je tista masa, ki

vpliva na spreminjanje gravitacijskega polja, velika kar en odstotek celotne mase Jupitra, kar je zelo veliko in več, kot so pričakovali. Do sedaj smo vedeli, da ima Jupitrovo ozračje diferencialno rotacijo. To pomeni, da se deli ozračja na različnih zemljepisnih legah premikajo z različno hitrostjo. Nismo pa vedeli, kako globoko je tako gibanje. Sedaj vemo, da je globina zračnih tokov od 2.000 kilometrov do največ 3.500 kilometrov, kar je bistveno več, kot je debelina oblakov - to je tistega dela, kjer se absorbira Sončeva svetloba -, ki znaša le 100 kilometrov. Zelo pomembna je tudi največja globina, ki so jo določili, saj domnevajo, da je pri tej globini pritisk tako visok, da se bistveno poveča

prevodnost ozračja in se zato tam vsi tokovi zaradi magnetnega trenja zadušijo. Od te globine naprej se celotni planet vrtil kot približno togo telo. Vsa ta dognanja so pomembna, saj nam dajejo podatke o globokih območjih Jupitrovega ozračja. Prav ta globoka območja so verjetno zelo pomembna za razumevanje izjemno močnega magnetnega polja, ki ga ustvarja Jupitrova notranjost in ki je še danes velika uganka za znanstvenike. Kot smo videli, je Jupiter resnično izjemen nebesni objekt, ki lahko vsakomur ponudi nekaj posebnega in zanimivega. Zato si lahko le želimo čim več jasnih noči, da ga bomo lahko čim večkrat opazovali.



*Nebo v juniju.
Datum: 15. 6. 2018.
Čas: 22:00.
Kraj: Ljubljana.*

Editorial

Tomaž Sajovic

Botany

True Saffron – Evolution with a Flaw

Marko Dolinar

Flowering plants (seed plants) are characterised by flowers, where they are fertilized and where they develop seeds through which the plant propagates. Even lower plants like algae undergo sexual reproduction. But there is a flowering plant that cannot reproduce sexually. It has flowers, but cannot develop seeds. Most of you have heard about this plant, but perhaps you've never really seen it: this flower is the true saffron. In Slovene we have a saying, namely that something is "as expensive as saffron", which means we've always been aware of how precious the spice from this plant is. Many people mistakenly believe the spice comes from the spring saffron (*Crocus vernus*), some think the true saffron is the "saffron" that blooms in autumn – a potentially fatal mistake as this could in fact be its lookalike, the autumn crocus (*Colchicum autumnale*), which is poisonous. The true saffron (*Crocus sativus*), which is used as a spice, is a relative of the spring saffron, but as its Latin name "sativus" suggests, it is a cultivated plant representing an independent species and not only a variety of the wild growing saffron. And it is true – the true saffron does not grow in the wild, on meadows or in forests, but only in fields and gardens.

Botany

New Locality of *Crocus biflorus* at the Foothills of Sabotin in Šmaver

Daniel Rojšek

Katja Kogej and I drive to work from Šmartno to Nova Gorica on a country road through Šmaver, a Slovenian village at the foothills of Sabotin, which in 1947 became part of the Italian territory. Along the narrow winding road with little traffic we can

admire fascinating natural phenomena and meet all sorts of animals – we've even seen the golden jackal (*Canis aureus*) on two occasions. This part of the Brda Hills is the coldest, with severe frosts and unusually low temperatures for these parts. In late January 2018 my wife Katja told me she had seen white saffrons along the road while driving there and thought they were probably the 'little nuns' (*Crocus albiflorus*, in Slovene: nunka). Even though it was a mild winter I thought it was early for them to be blooming. On Monday, 22 January, we stopped and had a look at the white and purple striped saffron flowers while they were still covered with hoarfrost. I no longer thought about the little nuns, my first thought went to *Crocus biflorus*, but I was still baffled by the white flowers. I decided to go home early that day to be able to see the locality in peace, but was held up at work and wasn't able to arrive there until dusk when I took some photos. I called Igor Dakskobler and together we determined that the Šmaver locality was likely to belong to *Crocus biflorus*. A week later I went there with Ljudmila and Igor Dakskobler and together we confirmed our previous classification. A day after our visit to the saffron locality Igor Dakskobler notified Triestine botanists Marisa Vidali, Livio Poldini and Fabrizio Martini of the new locality. The first reply came from Fabrizio Martini who told him the new locality was the easternmost locality in Friuli. It is also a novelty in the rich flora of Sabotin (Poldini, 2009).

Zoology

Poison Dart Frogs in the Tropical Rainforest of Costa Rica

Tom Turk

Rio Bolsa is one of the many small rivers or streams that emerge from the dark depths of the tropical rainforest in the Piedras Blancas National Park near the La Gamba field station. At first sight it is not unlike any other small rapid, but Rio Bolsa is unique in that

lively, tiny iconic frogs have made their home along its banks, frogs that should really stand out with their bright bold colours. But they don't. The frogs that we were looking for so fervently in the boulders, leaves and branches along the river banks while wading through the pools across slippery rocks and crawling under fallen tree trunks that had dammed the river course, were successfully avoiding our eyes. These obstinate frogs are members of the poison dart frog family (Dendrobatidae), which comprises numerous genera of these more or less brightly coloured and usually tiny frogs. There are about 180 species currently known to live exclusively in neotropical rainforests of Central and South America.

Chemistry

Allosteric Regulation of Enzymes: the Case of Cathepsin K

Tjaša Goričan, Marko Novinec

Drug compounds generally work to regulate the activity of biomolecules in the body. Often their targets are enzymes, the proteins that work as catalysts of chemical reactions in the body. Unfortunately not all enzymes are equally susceptible to regulation, but drug compounds should still have minimum side effects in the body. Developing new compounds therefore requires a lot of knowledge about the target itself as well as a great deal of ingenuity. In recent years, drug design has increasingly been relying on targeting so-called allosteric spots on the surface of enzymes that are intended for the regulation of their activity and are located away from the active sites where enzyme catalysis occurs. The authors will present their research into allosteric regulation of cysteine peptidase cathepsin K, one of the key enzymes in bone metabolism and a promising target for the treatment of osteoporosis. Our goal is to increase understanding of molecular mechanisms involved in this process and to develop compounds for research and medicinal purposes.

Medicine

Eye – the Window to the Soul and the World

Kristijan Skok, Lidija Kocbek

Different organisms have developed different kinds of light sensitive organs. The simplest eyes do nothing but detect whether the surroundings are light or dark, while more complex eyes can distinguish shapes and colours. We are not really aware of how important healthy eyesight is. It gives us a reason to move, provides contact with the environment, stimulates our coordination and control and gives feedback on the environment, incentive to communicate; it is a source of aesthetic pleasure, emotions and much more. A sight organ in terms of biology and medicine, the eye has been imbued with a wide range of powerful symbolic meanings. Having embraced new technologies and medical procedures, ophthalmology as a science has seen some major advances in the last decades.

Memorial sites

A street in Piran Renamed after Prof. Dr. Ljudevit Kuščer

Mitja Jančar

New books

History of Healthcare and Medicine in the Slovene Lands

Encyclopaedic Monograph

by Prof. Dr. Zvonka Zupanič Slavec

Our sky

Jupiter in Opposition

Mirko Kokole

Table of Contents

NARAVNE LEPOTE GRUZIJE

29. junij – 14. julij 2018



Dežela na sončni strani Visokega Kavkaza postaja vedno bolj obiskana turistična destinacija in v mnogih krajih se ni več mogoče izogniti množičnemu turizmu. Kljub temu še vedno lahko obiščemo pristno Gruzijo, večinoma v bolj odročnih krajih na zavarovanih območjih, kamor zaidejo le redki popotniki. Pokrajina Gruzije je izredno pestra in bogata, spoznali bomo savane in polstepe, vlažne gozdove in visokogorje

Kavkaza. Značilne visokogorske vasi, kjer ljudje še vedno ohranjajo poganske običaje, počasi izgubljajo bitko z množičnim turizmom, zato je prav zdaj še čas, da jih obiščete. Kljub vsemu se nismo mogli izogniti najbolj obiskanim destinacijam, saj so močno povezane z bogato kulturno zgodovino dežele vina.

ARMENIJA IN GORSKI KARABAH

24. julij – 10. avgust 2018



Prva država, ki je sprejela krščanstvo za svojo uradno vero, skriva v sebi neprecenljiva naravna in kulturna bogastva. Dežela, ki so jo oblikovali vulkani, leži na območju Spodnjega Kavkaza in popotniku ponuja čudovite razglede na gorovja, reke, soteske, jezera, slapove, stepe in kamnite polpuščave. Starodavno armensko ljudstvo, ki se je v dolgi zgodovini svojega obstoja na Svileni poti ohranilo s pomočjo kulture,

v sebi izžareva ponos in neizmerno gostoljubnost, prepredeno z iznajdljivostjo in sposobnostjo preživetja. Vse to je dežela, ki vsakemu obiskovalcu pusti trajen in nepozaben pečat.

ISSN 0033-1805



Ceno potovanj in podrobnejše programe si lahko ogledate na spletni strani www.proteus.si, več informacij dobite v upravi društva na telefonski številki **01 252 19 14** ali na elektronskem naslovu prirodoslovno.drustvo@gmail.com.