

PROTEUS

*mesečnik
za poljudno
naravoslovje*



April 2019, 8/81. letnik
cena v redni prodaji 5,50 EUR
naročniki 4,50 EUR
upokojnici 3,70 EUR
dijaki in študenti 3,50 EUR
www.proteus.si





342



359



368



374

339 Table of Contents

340 Uvodnik
*Tomaž Sajovic*342 Nobelove nagrade za leto 2018
**Nobelova nagrada za fiziko 2018:
Optična pinceta in metoda za ustvarjanje
ultrakratkih optičnih sunkov visokih
intenzitet**
*Natan Osterman*350 Kemija, medicina in računalništvo
**Razvoj zdravilnih učinkovin in metode
računalniško podprtega načrtovanja**
*Katja Valjavec in Andrej Perdih*359 Medicina in botanika
**Hormonske motnje in jetrne okvare,
povezane z užitnimi in zdravilnimi
rastlinami**
*Luka Kristanc*368 Zgodovina znanosti
Znanost pri starih Grkih
*Andrej Likar*374 Medicina
**Razmišljanje o smrti in pravici do
dostojanstvenega umiranja**
Smrt v religiji in filozofiji, pravica do
dostojanstvenega življenja in umiranja vseh
*Katja Vörös*381 Naše nebo
Bo Jupitrova velika rdeča pega izginila?
Mirko Kokole

Editorial
Tomaž Savojic

Table of Contents

Nobel Prizes 2018

Nobel Prize in Physics 2018: Optical Tweezers and Method of Generating High-Intensity, Ultra-Short Optical Pulses

Natan Osterman

The Nobel Prize in Physics 2018 was awarded to three experimental physicists for their »groundbreaking inventions in the field of laser physics«. Arthur Ashkin won half of the prize for the »optical tweezers and their application to biological systems«, and the other half went jointly to Gérard Mourou and Donna Strickland for »their method of generating high-intensity, ultra-short optical pulses«.

Chemistry, medicine and computer science

Development of New Drugs and Methods of Computer-Aided Molecular Design

Katja Valjavec and Andrej Perdih

Development of drug molecules from its initial idea to the introduction of a new drug into the clinical practice is a complex multi-stage process with a high degree of uncertainty as to whether the performed research activities will actually result in a safe and efficient medicinal product. The drug discovery process encompasses the stages of macromolecular target validation, followed by the identification and optimization of the target active drug molecule. Subsequent preclinical and clinical studies comprise the final stages necessary before the approval of a new drug candidate for therapeutic use.

Once the importance of a molecular target in the investigated disease state is firmly established the identification of molecules that could modulate it therapeutically initiates. Many techniques of computer-aided molecular design are applied during the stages of hit identification and lead compound optimization in order to speed up and increase the efficiency of this process. Here, we present the key stages of the complete drug development process with the emphasis on the steps involved in the discovery and optimization of the active drug molecule. We also provide a brief introduction to the principles behind the most important tools of computer-aided molecular design that are utilized in the early stages of drug discovery.

Medicine and botany

Hormonal Disorders and Liver Impairments Associated with Edible and Medicinal Plants

Luka Kristanc

Plant products – culinary or medicinal – should be used with caution, in exact quantities and not for extended periods. To make sure they don't do more harm than good we should pay special attention to any side effects that might occur.

Similarly to the development of cancer, hormonal disorders and liver impairments do not evolve overnight, but are a result of extended, and often excessive, use of herbal preparations.

A lot has been written and said lately about so-called endocrine disruptors, i.e. substances that can disrupt the proper functioning of the body's endocrine system. There are myriad substances mimicking sex hormones, especially estrogens. Most of them are industrial in origin, such as the plasticizer bisphenol A, polychlorinated biphenyls (the most notorious being PCB), certain pesticides (such as Dichlorodiphenyltrichloroethane, known as DDT), fungicides (vinclozolin) and herbicides (atrazine), whereas others are natural, such as phyto- and microestrogens. Even in small quantities, if taken for an extended period all of these substances can have adverse effects on reproductive health of both men and women; they can disrupt embryonic and fetal development (teratogenicity) and may even lead to the development of certain endocrine cancers (such as prostate, breast, ovarian and endometrial cancer) (Balabanić s. sod., 2011). It is also known that certain plant substances may disrupt the functioning of the adrenal and thyroid glands.

Liver is the principle site of metabolism of foreign substances (so-called xenobiotics), including most of the conventional drugs and plant ingredients, and is therefore exposed to the highest concentrations of potentially dangerous reactive metabolites. Despite the liver's substantial detoxification and regeneration capacity, long-term use of plant preparations may lead to minor, and in more susceptible individuals even more serious, irreversible liver damage.

History of science

Science and the Ancient Greeks

Andrej Likar

Ancient Greece is widely believed to be the cradle of science that we know today. It is just as frequently overlooked that Ancient Egypt with its five-millennia-long history came first, and that many observations of the world crystallized before the Greeks took them as theirs. The renowned Heron's formula that relates the area of a triangle with the lengths of its sides is Heron's only by name. It was known already to the Egyptians and even Archimedes knew the formula two centuries before Heron. Unfortunately, little is known to us about science in Ancient Egypt, because we have only few records of this kind. The fertile humus of past millennia served as the substrate on which the Ancient Greeks developed science in the direction that we know today. Naturally, experiments were widely neglected in natural science of the time, which does not come as a surprise, given the state of technology at their disposal. Ancient Greeks used logical reasoning and observation of natural phenomena to arrive at their scientific findings. Geometry flourished because it did not require experimental verification, and astronomy because qualitative observation

of celestial phenomena did the job.

This article does not aspire to give a comprehensive overview of ancient science. Many conceptions that Greek thinkers had about the world turned out to be wrong and as interesting as they may be, we won't look into them on this occasion. We're going to look into their achievements from today's perspective and only mention those that are still fully or roughly valid today. With scalar multiplication of the vectors of our knowledge and theirs we will identify the areas where their product is high. We will only briefly discuss Aristotle in terms of natural sciences, for example, even though his scientific influence at the time was tremendous. With his body of work he created a rather coherent image of the world, but opposed to the use of mathematics in natural sciences. Most of his physical observations are contrary to what we know today.

Medicine

Thoughts on Death and the Right to Die with Dignity

Death in Religion and Philosophy, the Right to Live and Die in Dignity for All

Katja Vörös

Death is a word that doesn't come easy, and it's certainly not something we are ready to think about. Even society, after all, seeks to push it aside, pack it in a box, hoping that this box won't open too often. Is there a scarier word? Why is thinking and talking about death in the company of others so *weird* and unacceptable? Why does it affect us so? How do we cope with people who are dying? Reading *Odprto srce* (Open heart), a book written by medical doctor Urška Lunder, helped me find answers to many of these questions. This book is the proof that a kind word and sincerity are the key to making contact with a patient. It is a lesson for all young medical students who often lack the empathy for fellow humans. The reputation that doctors enjoy in society all too often attracts those young people to medicine who have the knowledge to satisfy entry requirements for medical school, but lack the basic communication skills required to establish a caring relationship with patients. People often talk about being confronted with their doctor's disrespectful behaviour, observing that the doctor listens, but doesn't hear. As a result, treatment cannot be successful either. Patients should be treated comprehensively, doctors should be able to talk to them without judging, to make contact and establish trust. Cold and disrespectful behaviour is counterproductive and only reflects poorly on the medical profession, causing growing disappointment among patients. At the same time I couldn't but think about refugees and the right to live and die in dignity for everyone, not only for the few who are lucky enough to weave the web of life as they choose.

Our sky

Is Jupiter's Great Red Spot to Disappear?

Mirko Kokole



Naslovnica: Črna detelja
(*Trifolium pratense*) vsebuje
kumestane in izoflavone.
Foto: Andreja Papež Kristanc.

Proteus

Izbaja od leta 1933

Mesečnik za poljudno naravoslovje

Izdajatelj in založnik:

Prirodoslovno 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 Draskovič Pelc

<http://www.proteus.si>

prirodoslovno.drustvo@gmail.com

© Prirodoslovno društvo Slovenije, 2019.

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 Šalomon 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 Prirodoslovno društvo Slovenije. Na leto izide 10 števil, letnik ima 480 strani. Naklada: 1.600 izvodov.

Naslov izdajatelja in uredništva: Prirodoslovno 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.

Celoletna 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.

Proteus (tiskana izdaja) ISSN 0033-1805

Proteus (spletna izdaja) ISSN 2630-4147

Uvodnik

Arhitektura ne bi smela biti umetniška instalacija

Arhitektura ni umetniška instalacija, ampak stavba, v kateri človek (pre)biva. Kjer je »doma«. Stavek je kritika čisto posebne oblike estetskega, »umetniškega« razumevanja arhitekture, hkrati pa je tudi kritika razumevanja umetnosti, ki ga predpostavlja tako razumevanje arhitekture in ki ga mirno lahko imenujemo larpurlartističnega. Larpurlartizem je nazor, da je funkcija umetnosti samo estetska, ne pa tudi družbena in moralna. Zagovorniki larpurlartizma so bili prepričani, da umetnost ne sme biti koristna, kajti vse, kar je koristno, je grdo. Larpurlartizem se je »rodil« pozno, v devetnajstem stoletju. Je torej otrok kapitalizma. Da bi razumeli, zakaj arhitektura ne bi smela biti umetniška instalacija, moramo najti čim bolj nazorni primer take arhitekture.

Ena od takih je prav gotovo Vila Tugendhat, ki jo je za zakonca judovsko-nemškega rodu Greto in Fritza Tugendhat zasnoval znameniti nemško-ameriški arhitekt Mies van der Rohe (1886-1969). Zgrajena je bila v letih od 1928 do 1930 v bogati četrti Černá Pole v Brnu v Češki republiki in velja za enega od pionirskih prototipov sodobne evropske arhitekture. Leta 2001 je bila vpisana na Unescov seznam svetovne kulturne dediščine.

V tem uvodniku nas ne zanima oblikovanje zunanjsčine stavbe, ampak oblikovanje njene notranjsčine. Vila je namreč bivalna arhitektura. Zato je treba odgovoriti na ključno vprašanje, kako sta se zakonca počutila v njej. Ali drugače: »Ali je mogoče živeti v Hiši Tugendhat?« To znamenito vprašanje je zakoncema zastavil nemško-ameriški umetnostni zgodovinar Justus Bier (1899-1990) (Bier je izviral iz judovske nürnberške družine in je bil leta 1937 pred nacističnim režimom prisiljen emigrirati v Združene države Amerike). Odgovor zakoncev je bil sicer odločen: »Da,« toda ameriška zgodovinarica arhitekture Paulette Singley je v svoji razpravi *Živeti v stekleni prizmi: Ženska figura v stanovanjski arhitekturi Miesa van der Roheja* (1992) podrobno analizirala celotna odgovora zakoncev in prišla do nekoliko drugačnih zaključkov. Zakonca sta sicer skušala braniti Miesa, vendar sta morala tudi priznati, da življenje v vili ni tako preprosto. Estetski asketizem oblikovanja notranjsčine je že sam po sebi preprečeval sproščeno bivanje. Poleg tega v glavnem prostoru hiše ni bilo mogoče obesiti nobene slike. Da ne bi bila uničena slogovna enotnost izvorne opreme, tudi ni bilo mogoče postaviti nobenega novega kosa pohištva. Kaj se torej dogaja zakoncema

v takem skrajno estetskem okolju? Besede Grete Tugendhat so pomenljive: »Prav tako kot nekdo vidi vsako rožo v tej sobi na popolnoma nov način in je vsak umetniški predmet videti še bolj sugestivni (na primer Lehbruckova skulptura, ki stoji pred zidom iz oniksa), se tudi človek zdi sebi in drugim, da se poudarjeno loči od vsega, kar ga obdaja v sobi.« Gospa Tugendhat ima – kot piše Paulette Singley – nenavaden občutek, da postajata z možem v Miesovi vili tudi sama umetniški skulpturi. Paulette Singley je iz tega naredila sledeči zaključek: »Miesovo arhitekturno oblikovanje vile Tugendhat nadzoruje stanovanca v njej tako, da nadzoruje vse stvari v hiši, s tem pa ju postavlja v položaj, ki je podoben položaju, kakršnega ima skulptura. [...] V hiši je mogoče živeti le, če stanovanca svoji življenji prilagodita Miesovim abstraktnim, brezčasnim umetniškim načelom.« Miesova »umetnost« je tudi stanovanca preoblikovala v umetniške predmete – torej »stvari«. Greta in Fritz Tugendhat sta v svoji hiši lahko bila »doma« le kot sestavni del umetniške instalacije. Stanovanjska hiša je tako postala umetniška galerija. Sklep ni preveč prijazen: Miesova umetnost je do potreb zakoncev po sproščenem domovanju »avtoritarna«.

»Avtoritarnost« pa je danes mogoče zaslediti tudi v arhitekturi »na veliko« - v urbanističnem urejanju mest. 6. julija letos je v *Sobotni prilogi Dela* bil objavljen prispevek z naslovom *Idealizirano mesto*. V njem je arhitekt Marko Apih ostro kritiziral politiko Mestne občine Ljubljana na področju urejanja mestnega središča, in to z besedami, ki prav osupljivo spominjajo na kritične ocene Miesovega arhitekturnega ustvarjanja: »Radikalna strategija je v praksi prisila s prijaznim obrazom. Režim v ljubljanski ‚dnevni sobi‘ postaja že moteč. Izplen je ‚turistifikacija‘ mesta pred občo praktično uporabnostjo (idila pred ‚utilitas‘). Osrčje Ljubljane postaja vzoren ‚muzej na prostem‘. *Prebivalci dobivamo v njem drugorazredno vlogo statistov – domorodcev s prirejenim protokolom obnašanja. Z jezno prisposobo bi rekli, da gre za obliko ‚sterilizacije‘ mesta.*« Apihova kritika politike mestnih oblasti je usmerjena v »preveč radikalno (komisarsko)« omejevanje osebnega prometa in zmanjševanje števila parkirnih mest na ulicah, ki »se izvaja avtoritarno in brezobzirno dosledno, čeprav jo spremljajo obstranske škodljive posledice. Povzročaja preganjavico prebivalcem, poslovnežem in trgovcem. Posredno prizadeva celo vrsto oskrbnih dejavnosti. *Prometna strategija v segmentu ‚mirujočega prometa‘ za povrh ni sprejeta s soglasjem prebivalcev in ni prepričljivo argumentirana.*« Na tem mestu ni mogoče predstaviti celotne vsebine Apihovega prispevka, opozoriti pa velja še na nekatere druge oblike urejanja mestnega središča v Ljubljani, ki so

izrazito neprijazne do prebivalcev. Marsikaj od tega lahko preberete v spremni besedi h knjigi Andyja Merrifielda z naslovom *Novo urbano vprašanje* (2016), ki jo je napisal mladi slovenski sociolog Klemen Ploštajner. Naslednji citat pomenljivo povzema skoraj vse negativne posledice trenutnega urejanja mesta: »Poceni domove zamenjajo luksuzna stanovanja in turistične nastanitve, tehnične trgovine prodajalne spominkov, poceni restavracije precenjena izkušnja gurmanske ponudbe. Spektakel je tako podoba zajedalske urbanizacije, katere orožje je investicija, ključna strategija poblagovljenja in edini cilj dobiček. [...] Zajedalska urbanizacija na eni strani proizvaja revščino, nezadovoljene potrebe in marginalizacijo, na drugi pa odtujeno bivanje, ki se peha za praznimi trendi, generičnimi prireditvami in kopijo avtentičnosti. [...] Prva skupina je v tem, ko je potisnjena na obrobje, izključena na izjemno materialen način, medtem ko je druga del spektakla mestnega središča, a je zgolj obiskovalec in gledalec. Pri proizvodnji mestnega prostora ne sodeluje, ampak ga lahko samo porablja.«

Če preberemo posevno poudarjene dele Apihovega in Ploštajnerjevega besedila, se ne moremo znebiti občutka, da so se prebivalci Ljubljane znašli v položaju, ki je nenavadno podoben položaju zakoncev Tugendhat v njuni vili. Vsi so (bili) samo še bolj ali manj pasivni posamezniki, oropani svoje človečnosti. Ljubljanci so »ujetniki« mestnih oblasti, stanovanca v vili Tugendhat pa Miesove umetnosti.

V vsem povedanem je mogoče videti nekaj mnogo bolj usodnega. Čilski biolog Humberto Maturana je v šestdesetih letih dvajsetega stoletja napisal sijajno razpravo z naslovom *Ontologija opazovanja. Biološki temelji samozavedanja*. V njej je kritiziral dolga stoletja prevladujočo prepričanje, da je resničnost nekaj neodvisnega od opazovalca. Posledica takega prepričanja ni simpatična: kdor ima dostop do tako razumljene resničnosti, ima vedno prav. Vedenje o tako razumljeni resničnosti je avtoritarno, vsi ga (v našem primeru mestno upravo in Miesa) morajo ubogati. Maturana je bil prepričan, da temu ni tako, da je resničnost vedno odvisna od opazovalca. Vsak opazovalec ustvari svoj pogled na resničnost, kar pomeni, da ustvari svoj svet. Posledica je, da so ljudje svoje poglede na resničnost prisiljeni usklajati med seboj. Ustvariti morajo skupno vedenje. Na tak način ima vsak človek svoje dostojanstvo. V takem svetu ni prostora za avtoritarnost, ampak samo še za razumevajoče sobivanje. Utopija, ki bi jo bilo treba uresničiti.

Tomaž Sajovic

Nobelova nagrada za fiziko 2018: Optična pinceta in metoda za ustvarjanje ultrakratkih optičnih sunkov visokih intenzitet

Natan Osterman

Nobelovo nagrado za fiziko za leto 2018 so si razdelili trije eksperimentalni fiziki za svoje »prelomne izume v fiziki laserjev«. Arthur Ashkin je prejel polovico nagrade za »optično pinceto in njeno uporabo v bioloških sistemih«, drugo polovico pa sta dobila Gérard Mourou in Donna Strickland za »metodo za ustvarjanje ultrakratkih optičnih

sunkov visokih intenzitet« (The Nobel Prize in Physics 2018).

Optična pinceta

Nemški astronom Peter Apian je leta 1531 opazoval (danes imenovani) Halleyjev komet in v svoji knjigi *Astronomicum Caesareum* poročal, da njegov rep vedno kaže proč



Slika 1: Arthur Ashkin, Gérard Mourou in Donna Strickland (od leve proti desni). Ashkin, rojen leta 1922 v New Yorku, se je po doktoratu iz jedrske fizike na Univerzi Cornell zaposlil v Bellovih laboratorijih, kjer je ostal vse do upokojitve leta 1992. Nobelovo nagrado je prejel v starosti 96 let in s tem postal najstarejši prejemnik v zgodovini nagrade. Mourou, rojen leta 1944 v Albertvillu, je po doktoratu na Univerzi Pariz VI svojo raziskovalno pot nadaljeval na Univerzi Rochester, nato na Univerzi v Michiganu, leta 2004 pa se je vrnil nazaj v Francijo na ENSTA-École Polytechnique v Parizu. Donna Strickland, rojena leta 1959 v Guelphu v Kanadi, je po diplomi iz inženirske fizike začela z doktoratom pod Mouroujevimi mentorstvom na Univerzi Rochester. Še kot doktorska študentka je z mentorjem leta 1985 objavila svoj prvi znanstveni članek, za katerega je 33 let kasneje kot tretja ženska v 117-letni zgodovini nagrade prejela Nobelovo nagrado za fiziko. Stricklandova je po doktoratu delala v Nacionalnem raziskovalnem svetu Kanade, v laboratoriju Lawrence Livermore, na Univerzi Princeton, dokler se leta 1997 ni ustalila na Univerzi v Waterlooju. Ilustracija: Niklas Elmehed. Fotografiji: A. Mahmoud (Nobel Media AB), vir: The Nobel Prize in Physics 2018, www.nobelprize.org/prizes/physics/2018/.

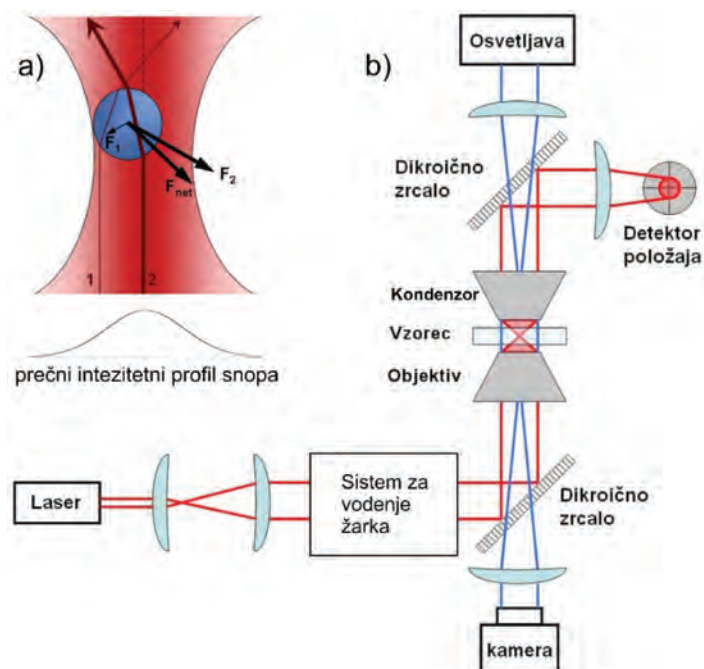
od Sonca. Na začetku 17. stoletja je Johannes Kepler – poleg tega, da je izračunal, da se planeti gibljejo po eliptičnih tirih okoli Sonca – smer repa kometa pojasnil s Sončevimi žarki, ki prebadajo komet in nato del njegove snovi odnesejo s seboj, in s tem kot prvi uvedel idejo svetlobnega tlaka. Teoretični model za opis tega tlaka je izpeljal James Clerk Maxwell konec 19. stoletja, leta 1900 pa ga je ruski fizik Pjotr Lebedev eksperimentalno potrdil. Pri teh eksperimentih so uporabili izjemno nizke tlake, saj viri svetlobe visoke intenzitete takrat še niso obstajali.

Stanje se je dramatično spremenilo z izumom laserja leta 1960. Arthur Ashkin je leta 1970 močno fokusirani laserski snop usmeril na mikrometrске delce v zraku ali vodi in pri tem pričakovano opazil pospeševanje delcev v smeri širjenja svetlobe zaradi svetlobnega tlaka (Ashkin, 1970). Pri delcih z lomnim količnikom, večjim od okolice (na primer steklene mikrokroglice v vodi), je opazil še dodaten pojav: delce je svetloba potegnila v območje največje intenzitete la-

serskega snopa. (Kot analogijo si lahko delec predstavljamo kot žogo, laserski snop pa kot reko. Žoga, vržena v reko, potuje v smeri toka, hkrati pa jo potegne na sredo reke, kjer je hitrost toka največja.) Da je Ashkin lahko s svetlobo držal delec na mestu, je moral uporabiti dva nasprotno usmerjena laserska snopa. Pri tem se svetlobna tlaka obeh snopov ravno odštejeta, zato delec ne »odfrči«, ampak ostane na mestu največje intenzitete svetlobe, kar je v gorišču snopa. S tem je delec ujet v *optično past*.

Taka »dvožarkovna« optična past je sicer delovala, a je bila zelo nepraktična za uporabo. Z enim samim laserskim snopom je bilo delce možno ujeti samo v primeru, če je bil primerno močan snop usmerjen navpično navzgor, teža delca pa je ravno nasprotovala sili zaradi tlaka svetlobe.

Ashkin je področje raziskoval naprej in je leta 1986 s sodelavci izdelal prvo »enožarkovno« optično past. Pri njej se en laserski snop fokusira skozi mikroskopski objektiv z veliko numerično aperturo, zaradi česar na delce v bližini snopa deluje močna optična sila,



Slika 2: Optična pinceta.

a) Laserski snop na delec vpada s spodnje strani. S črto sta prikazana dva različna žarka: obosni žarek (1) in centralni žarek (2). Po dvojnem lomu se jima spremeni smer in s tem gibalna količina, posledično pa na delec delujeta sili F_1 in F_2 . Rezultanta sil F_{net} deluje v smeri optične osi. b) Tipična eksperimentalna postavitvev. Laserski snop se razširi, usmeri s sistemom za premikanje, nato pa z objektivom fokusira v ravnini vzorca, da nastane optična past. Lego delcev se določa s kamero ali s kvadrantno fotodiodo. Prirejeno po viru: Optična pinceta, https://sl.wikipedia.org/w/index.php?title=Opti%C4%8Dna_pinceta, https://sl.wikipedia.org/w/index.php?title=Opti%C4%8Dna_pinceta. (accessed February 11, 2019.)

usmerjena proti gorišču snopa. Če je ta večja od sile zaradi svetlobnega tlaka, je delec ujet v stabilno ravnovesje. Ashkin je pokazal, da v vodi lahko ujame delce velikosti od nekaj deset nanometrov do nekaj deset mikrometrov (Ashkin, Dziedzic, Bjorkholm, Chu, 1986). S premikanjem lege gorišča snopa (kar lahko zlahka naredimo z zunanjimi zrcali) so se premikali tudi v past ujete delci, zato je naprava kmalu dobila ime »optična pinceta« oziroma tudi »laserska pinceta«.

Na sliki 2 je prikazana pot dveh žarkov pri lomu skozi mikrokroglico, ki se nahaja blizu gorišča laserskega snopa. Če se kroglica nahaja levo od osi snopa, se centralni žarek z največjo intenziteto (označen s številko 2) lomi v levo. Fotonom v žarku se pri tem spremeni gibalna količina, zato po 3. Newtonovem zakonu na kroglico deluje sila v nasprotni smeri, torej proti gorišču laserskega snopa.

Uporaba optične pincete

Prva odmevna uporaba optične pincete je bila za lovljenje in hlajenje atomov, kar je izvedla raziskovalna skupina pod vodstvom Stevena Chuja. Chu, med drugim tudi kasnejši minister za energetiko v vladi Billa Clintona, je za te prelomne eksperimente, ki jih je izvedel v sodelovanju z Ashkinom, dobil del Nobelove nagrade za fiziko leta 1997, Ashkin pa je ostal praznih rok. V znanstveni skupnosti je to takrat povzročilo kar nekaj razburjenja. Nobelova komisija je dobri dve desetletji kasneje končno spoznala, da s

svojim izumom tudi Ashkin zasluži nagrado. Medtem ko se je Chu v drugi polovici osemdesetih let prejšnjega stoletja posvetil atomom, se je Ashkin hitro zavedal, da je pinceta s svojim brezkontaktnim načinom delovanja izjemno orodje za manipulacijo v bioloških sistemih. Za čim manjšo absorpcijo svetlobe v vodi je začel uporabljati infrardeči laser z valovno dolžino 1064 nanometrov in z njim najprej demonstriral lovljenje in manipulacijo virusov ter živih celic (Ashkin, Dziedzic, 1987), nato pa pokazal tudi manipulacijo znotrajceličnih sestavin. V optično past brez težav ulovimo bakterijo in opazujemo, kako se ujeta deli, kar je očiten znak, da se »počuti« dobro.

Na začetku devetdesetih let so v mnogih laboratorijih po svetu zgradili svoje optične pincete predvsem za raziskave bioloških sistemov. Pinceta namreč ne omogoča samo manipulacije, ampak tudi meritev sil, ki delujejo na delec v optični pasti. Pokaže se, da je velikost sile, ki delec vleče nazaj proti središču optične pasti, kar sorazmerna z odmikom delca od središča, torej podobno kot Hookov zakon $F = k \cdot x$. Lego delca x lahko določimo s kamero ali kvadrantno fotodiodo, za kvantitativno določitev sile pa je treba poznati še koeficient »vzmeti« k , kar dosežemo s predhodno kalibracijo (umeritvijo) optične pasti. S pinceto je mogoče meriti sile v območju od 0,1 pikonewtona do nekaj 100 pikonewtonov, kar je ravno območje, v katerem je mnogo relevantnih sil v mikrobiologiji (tabela 1).

Tabela 1: Velikosti tipičnih sil v mikrobiologiji. Optična pinceta lahko vleče s silo od 0,1 pikonewtona do nekaj 100 pikonewtonov.

Dogodek	Sila
trganje kovalentne vezi, npr. C-C	1600 pN
trganje nekovalentne vezi, npr. streptavidin-avidin	160 pN
sila med proteinoma	10 pN
sila molekulskega motorja	5 pN
trganje vodikove vezi	4 pN
raztegovanje dvoverižne DNK	0.1 pN – 60 pN
sila teže bakterije <i>E. coli</i>	0.01 pN

Mnogo eksperimentov zahteva uporabo več hkratnih optičnih pasti, kar dosežejo z deljenjem laserskega snopa. Tega je mogoče s primernim uklonskim elementom deliti v prostoru, veliko pogostejše pa je deljenje v času, pri katerem je snop za kratek čas usmerjen v prvo točko vzorca, nato v drugo, tretjo, ..., potem pa se zaporedje ponovi. Če je preklapljanje med posameznimi točkami dovolj hitro, dobimo več sočasnih optičnih pasti.

Shema tipične eksperimentalne postavitve optične pincete je prikazana na sliki 2b). Laserski snop se najprej razširi, nato pa se mu s sistemom za vodenje snopa spremeni smer glede na želeno lego optične pasti v vzorcu. Preko posebnega zrcala, ki odbije lasersko svetlobo, prepusti pa vidno svetlobo, se snop pošlje na objektiv. Ta snop sfokusira, kar v ravnini vzorca ustvari optično past, v katero se ujame delec. Prepuščena laserska svetloba, ki jo zbere kondenzor, preko zrcala potuje na kvadrantno fotodiodo, s katero izmerijo relativno lego delca glede na središče optične pasti in iz tega izračunajo silo na delec. Za mikroskopijo vzorca je opisan elementom potrebno dodati samo še osvetlitev in kamero.

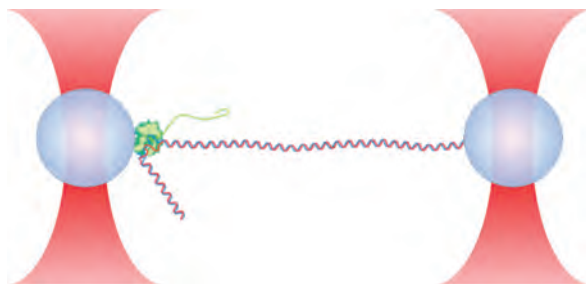
Meritve biomolekulskih interakcij

Optična pinceta je prav posebno pripravna za meritve sil med posameznimi biomolekulami. Te je treba najprej pritrditi na ustrezne »opore«. To so ponavadi steklene ali polistirenske mikrokroglice, na površino katerih s primernim kemijskim procesom vežemo želeni tip molekul. Na primer, na kroglice

premera 2 mikrometra vežemo molekule liganda, na kroglice premera 3 mikrometre pa molekule receptorja. Obe vrsti kroglic zmešamo, pod mikroskopom poiščemo dve različni kroglici in vsako ujamemo v svojo optično past. Pasti s kroglicama staknemo skupaj, da se ligand veže na receptor, nato pa pasti počasi vlečemo narazen, pri čemer se povečuje optična sila na kroglici. Ko postane ta sila malo večja od sile med biomolekulama, se vez raztrga, kar opazimo kot razdružitev kroglic. Na ta način lahko merimo mnogo različnih medmolekulskih interakcij, če je le pincetna sila večja od medmolekulske. Shema take meritve je prikazana na sliki 3.

Kot drug primer naj navedem raziskave molekularnih motorjev, molekul, ki pretvarjajo kemijsko energijo v mehansko delo in so ključne za vse aktivno premikanje živih organizmov, od subcelične ravni do premikanja celotnega organizma. Na kroglico je tako na primer mogoče vezati molekulo kinezina, motornega proteina, ki vleče tovor znotraj evkariontskih celic. Če se tako kroglico z optično pinceto prestavi do mikrotubula (znotrajcelični polimer, ki je celična »cesta«), se kinezin pripne na mikrotubul in začne korakati, kar lahko opazimo kot diskretno premikanje kroglice. S pinceto je moč vleči kroglico tudi v nasprotno smer in tako ugotoviti, s kakšno silo lahko vleče molekularni motor.

Danes optično pinceto uporabljajo za preučevanje posameznih biomolekul (na primer določanje odvisnosti sila-razteg pri DNA, RNA, polimerih pod različnimi pogoji),



Slika 3: Shema meritve sile, s katero neki encim, ki je pritrdjen na levo kroglico, vleče dvovertično molekulo DNA.



Slika 4: Mikroskopska slika množice steklenih mikrokroglic v vodi, ki so ujete v optičnih pasteh. Velikost posamezne črke je približno 10 mikrometrov. Celotni videoposnetek si lahko ogledate na spletni strani <http://tweezers.fmf.uni-lj.si/opticna-pinceta/>.

študije biomolekulskih procesov (na primer meritev adhezije med dvema bakterijama; opazovanje korakanja RNA-polimeraze, ki v procesu transkripcije kopira DNA v mRNA), mikroeologijo - merjenje mehanskih lastnosti mehkih snovi na mikroravni, daleč najpogostejša uporaba pincete pa je natančna manipulacija in razvrščanje mikroobjektov, kar je prikazano na sliki 4.

Optična pinceta v Sloveniji

Čeprav optična pinceta temelji na razmeroma preprostih teoretičnih konceptih, je praktična izvedba optične pincete za resno raziskovalno delo precej zapletena. Na svetu obstaja manj kot deset proizvajalcev tega orodja in enega izmed močnih »igralcev« imamo tudi v Sloveniji. Podjetje Aresis, d.o.o, ki sta ga ustanovila Igor Poberaj in Dušan Babič, dva nekdanja profesorja na Fakulteti za matematiko in fiziko Univerze v Ljubljani, razvija, proizvaja in pod svojo blagovno znamko prodaja optične pincete po sistemu »na ključ«. Njihove pincete (slika 5) med poznavalci veljajo kot ene izmed najboljših optičnih pincet na svetu.

V raziskovalnih ustanovah v Sloveniji imamo kar nekaj optičnih pincet: dve sta na Fa-

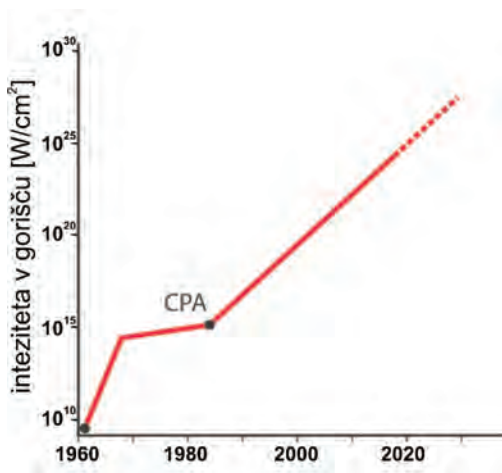
kulteti za matematiko in fiziko Univerze v Ljubljani, tri na Institutu Jožef Stefan, dve na Inštitutu za biofiziko Medicinske fakultete UL, najnovejšo pa so pravkar kupili na Fakulteti za strojništvo UL.

Metoda za ustvarjanje ultrakratkih laserskih sunkov visokih intenzitet

Theodore Maiman je leta 1960 skonstruiral prvi laser, ki je oddajal šibke, milisekundo dolge sunke rdeče svetlobe. Tehnološke potrebe so razvoj laserjev nato gnale v dveh smereh. Na eni strani je bila želja po spektralno čim ožjem izviru svetlobe (torej s čim bolj stabilno in natančno določeno valovno dolžino), ki je potreben pri raznovrstnih meritvah, na drugi strani pa po kratkih in močnih laserskih sunkih, ki so na primer potrebni za lasersko obdelavo materialov. Slednje sta omogočili iznajdbi preklopa kvalitete laserskega resonatorja in uklepanja faz. Pri laserskih sunkih za obdelovanje materialov je želena čim večja intenziteta svetlobe $j = P/S$, to je razmerje med močjo svetlobe P in velikostjo površine S , na katero ta svetloba pada. Za primer, intenziteta Sončeve svetlobe na površju Zemlje na jasn dan

Slika 5: Optična pinceta slovenskega podjetja Aresis. Komercialnemu invertnemu raziskovalnemu mikroskopu sta dodana laser in sistem za vodenje snopa.





Slika 6: Povečevanje intenzitete laserskih sunkov od izuma laserja leta 1960 do danes.

znaša 1000 W/m^2 oziroma 0.1 W/cm^2 , kar je enako intenziteti laserskega kazalnika z močjo 5 mW , ki ima piko velikosti 5 mm^2 . Moč laserskega sunka izračunamo kot razmerje med energijo E in časom trajanja sunka t , torej $P = E/t$. Intenziteta sunka torej znaša $j = E/(t \cdot S)$, kar pomeni, da imajo lahko kratki sunki sicer nizkih energij velike intenzitete.

V prvem desetletju razvoja laserjev je intenziteta laserskega sunka z začetne vrednosti 10^9 W/cm^2 z razvojem laserskih ojačevalnikov narasla za pet velikostnih redov (slika 6). Hiter razvoj pa se je po letu 1970 občutno upočasnjal, ker velike intenzitete hitro poškodujejo material laserskega ojačevalnika in ostale optične komponente.

Visokoenergijske sunke z intenziteto pod pragom poškodb so v sedemdesetih in osemdesetih letih prejšnjega stoletja lahko dosegli le s povečevanjem premera laserskega snopa. Za to so bili potrebni veliki ojačevalniki, kar je laserske sisteme naredilo ogromne, drage in so zaradi počasnega ohlajanja ojačevalnikov omogočali samo nizko frekvenco ponavljanja sunkov. Kot

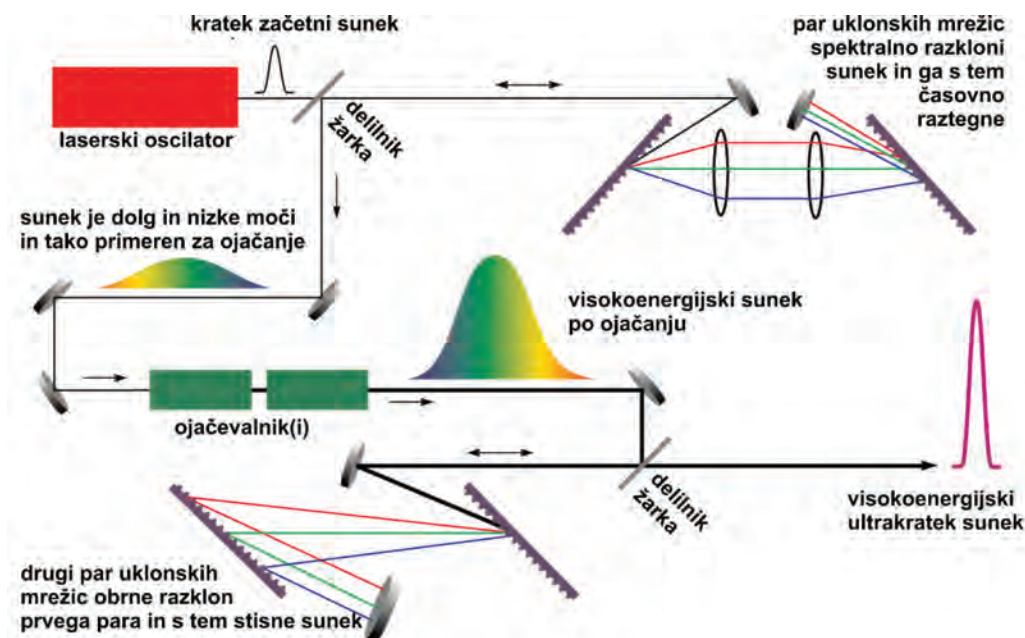
skrajni primer lahko omenimo Nacionalni laboratorij Lawrence Livermore (Kalifornija, ZDA), kjer so konec sedemdesetih let prejšnjega stoletja začeli graditi laser Nova. Sestavljalo ga je deset 180 metrov dolgih žarkovnih linij s premerom ojačevalnikov približno pol metra in je nekajkrat na dan lahko ustvaril sunek dolžine 2 nanosekundi z energijo 100 kilojoulov.

Tehnika CPA

Nov zagon razvoju kratkih laserskih sunkov visoke intenzitete sta leta 1985 omogočila Donna Strickland in Gérard Mourou z uporabo tehnike CPA (v angleščini *chirped pulse amplification*). Navdih sta dobila iz radarske tehnologije, kjer so CPA uporabljali že od šestdesetih let. Zamisel je preprosta: predstavljajte si, da morate v bloku brez dvigala iz pritličja (nizka energija) v deseto nadstropje (visoka energija) prenesti 100 kilogramov ploščic. Lahko si jih vse naenkrat naložite na hrbet (ojačevalnik) in začnete »vzpon«. Če vam bo slučajno uspelo priti do desetega nadstropja, bo vaš hrbet zagotovo poškodovan. Bolj smiselno je seveda, da tovor razdelite na manjše kose, recimo po 10 kilogramov, in potem desetkrat ponovite »vzpon«. Cilj bo dosežen, trajalo bo sicer dalj časa, a hrbet ne bo poškodovan.

Podoben postopek sta raziskovalca uporabila za ojačitev laserskega sunka: ultrakratek sunek sta najprej razširila v času, s čimer se je ustrezno zmanjšala intenziteta. Sunek sta nato ojačala, v zadnji fazi pa sta sunek stisnila nazaj na začetno dolžino, kar je posledično prineslo zelo veliko intenziteto.

Za razumevanje procesa ojačenja je pomembno dejstvo, da je za razliko od neprekinjenega vira laserske svetlobe (na primer laserski kazalnik), pri kateremu je frekvenca oziroma valovna dolžina (torej barva) natančno definirana, kratek sunek sestavljen iz množice frekvenc oziroma valovnih dolžin. V svojem eksperimentu sta raziskovalca 150 pikosekund trajajoči laserski sunek z energijo 1 nanojoula poslala po 1,4 kilometra



Slika 7: Ustvarjanje ultrakratkih visokoenergijskih sunkov z metodo CPA.

dolgem optičnem vlaknu. Ker se različne valovne dolžine svetlobe po snovi širijo z različnimi hitrostmi (temu strokovno rečemo disperzija), se je nizkofrekvenčni (rdeči) del sunka širil hitreje od visokofrekvenčnega (modrega) dela. Na izhodu iz vlakna sta posledično dobila 300 pikosekund dolg čivk (angl. *chirp*), sunek, pri katerem se je - tako kot pri čivkanju ptičev - frekvenca spreminjala s časom. V drugem koraku sta čivk ojačila, da sta dosegla energijo 1 milijoule, nato pa ga s kompresorjem sunkov v času skrčila na dolžino 2 pikosekundi.

Dolgo optično vlakno za transformacijo kratkega sunka v dolg čivk ni zelo praktično, zato ga je kmalu nadomestil par uklonskih mrežic. Z njim so leta 1987 demonstrirali razteg sunka trajanja 85 femtosekund na 85 pikosekund in skrčitev nazaj na začetno dolžino (Pessot, Maine, Mourou, 1987) ter pri tem poudarili, da bo to v prihodnosti omogočilo laserske moči v območju petavtov. Takšna - danes standardna - konfigu-

racija CPA je prikazana na sliki 7. Ultrakratek sunek iz laserskega oscilatorja preko delilnika žarka najprej potuje na prvi par uklonskih mrežic, ki sta postavljeni v obliki grške črke Λ . Na prvi mrežici se snop razkloni, optika ga usmeri na drugo mrežico, ki deluje ravno obratno - različno usmerjene frekvenčne sestavine spet skombinira v en snop. Ta se v zrcalu odbije naravnost nazaj, tako da se proces razklona in kombinacije še enkrat ponovi. Pri potovanju sunka skozi tako postavljeni par mrežic prepotuje rdeča svetloba krajšo pot od modre svetlobe, kar glede na to, da je hitrost širjenja svetlobe po praznem prostoru neodvisna od valovne dolžine, pomeni, da rdeči del spektra v času prehitri modri del spektra. Rezultat je čivk, po trajanju lahko do 10.000-krat daljši od vhodnega svetlobnega sunka.

Delilnik žarka čivk odbije in ga usmeri skozi enega ali več ojačevalnikov, pri čemer se mu energija poveča, a seveda tako, da njegova intenziteta ostane pod pragom poškod-

be. Ojačani čivk je na koncu pod kotom usmerjen na drugi par uklonskih mrežic, ki sta tokrat postavljeni vzporedno. Snop se na prvi mrežici razkloni, druga mrežica pa sestavine z različnimi valovnimi dolžinami usmeri tako, da padajo pravokotno na ogledalo. Posledično posamezne sestavine potujejo nazaj po natanko istih poteh, kar pomeni, da se na prvi mreži skombinirajo nazaj v en snop. Pri opisanem procesu prepotujejo dolgovalovne sestavine daljšo pot od kratkovalovnih, kar pomeni, da bi modri del spektra rdečega prehitelval v času, če bi na ta par mrežic prišel sunek, ki bi imel vse sestavine sočasne. Pri tehniki CPA pa imamo opravka s čivkom, v katerem rdeči del spektra prehiteva modrega, zato se lahko z ustreznim nastavitvijo mrežic to prehitevanje kompenzira, tako da so vse sestavine spet izravnane. Rezultat je ultrakratki sunek z ogromno močjo.

Uporaba laserskih sunkov

Ultrakratki laserski sunki visokih intenzitet so zelo primerno orodje za temeljne raziskave snovi. Sunki z dolžino pod 1 femtosekundo omogočajo raziskave dinamike elektronov znotraj atomov in molekul, ki poteka na attosekundni časovni skali. Sunkom visokih intenzitet ustreza kolosalno električno polje, pri katerem se atomi začnejo obnašati neobičajno. Bodoči »rekorder« je laser 4 Aton, ki ga evropski znanstveniki trenutno gradijo pri Pragi. Laser bo proizvajal sunke z dolžino 150 femtosekund in energijo 2 kilojoula, kar pomeni, da bo moč sunkov 10 petavatov (PW). Za primerjavo, toplotna moč nuklearne elektrarne v Krškem je približno 2 gigavata (GW), torej 5-milijonkrat manj!

Laserjev z visokointenzivnimi ultrakratkimi sunki najpogosteje uporabljajo v industriji in medicini, in sicer za natančno odstranjevanje materiala. Zaradi kratkega trajanja sunka je segrevanje materiala minimizirano, zato je okolica mesta, na katero je laser sfokusiran, praktično nepoškodovana. V medi-

cini lahko tako z njimi s submikrometrsko natančnostjo odstranjujejo nezaželeno tkivo, pri tem pa je zaradi brezkontaktnega načina delovanja zmanjšana možnost okužb. Ocenjeno je, da z njimi vsako leto opravijo milijone operacij kratkovidnosti, dolgovidnosti ali astigmatizma očesne leče. Namesto s skalpelom pri metodi LASIK operater naredi režo v roženico z računalniško vodenim femtosekundnim laserjem, nato pa skozi nastalo odprtino z ultravijoličnim laserjem s fotoablacijo preoblikuje površino sredice roženice in tako spremeni njeno zakrivljenost ter s tem dioptrijo očesa. Zadnji dosežek na področju laserske operacije kratkovidnosti je metoda SMILE, pri kateri je uporabljen samo en femtosekundni laser. Ta v tkivo roženice vreže tanek okrogel disk primerne oblike ter v roženico napravi 4 milimetre dolgo režico, skozi katero operater disk potegne ven. S tem je dioptrija odpravljena, okrevanje pa še hitrejše kot pri operaciji LASIK.

Literatura:

Ashkin, A., 1970: *Acceleration and Trapping of Particles by Radiation Pressure*. *Physical Review Letters*, 24: 156–159.

Ashkin, A., Dziedzic, J. M., Bjorkholm, J. E., Chu, S., 1986: *Observation of a single-beam gradient force optical trap for dielectric particles*. *Optics Letters*, OL, 11: 288–290.

Ashkin, A., Dziedzic, J. M., 1987: *Optical trapping and manipulation of viruses and bacteria*. *Science*, 235: 1517–1520.

Laboratorij za eksperimentalno fiziko mehke snovi, <http://tweezers.fmf.uni-lj.si/opticna-pinceta/>, <http://tweezers.fmf.uni-lj.si/opticna-pinceta/>. (Dostop 1. 11. 2018.)

Optična pinceta, https://sl.wikipedia.org/w/index.php?title=Opti%C4%8Dna_pinceta, https://sl.wikipedia.org/w/index.php?title=Opti%C4%8Dna_pinceta.

Pessot, M., Maine, P., Mourou, G., 1987: *Compression of amplified chirped optical pulses*. *Optics Communications*, 62: 419–421.

The Nobel Prize in Physics 2018, <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/2018/>, <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/2018/summary/>. (Dostop 1. 11. 2018.)

Razvoj zdravilnih učinkovin in metode računalniško podprtega načrtovanja

Katja Valjavec in Andrej Perdih

Razvijanje novih zdravilnih učinkovin je kompleksen proces, v katerem poskušamo odkriti in razviti nove molekule, ki bi bile uporabne pri zdravljenju različnih bolezenskih stanj. Uvedba novega zdravila na trg za učinkovito terapevtsko uporabo je zapleten, dolgotrajen in stroškovno zahteven proces. Ocenjujejo, da na vsakih milijon ustvarjenih molekul le ena izmed njih na koncu postane uporabna za zdravljenje. Celoten postopek razvoja zdravila traja v povprečju od deset do petnajst let, finančni vložek pa znaša tudi milijardo evrov ali več.

Do nedavnega so bile zdravilne učinkovine odkrite »po naključju«, običajno z empiričnim preiskovanjem naravnih substanc in kasnejšimi ugodnimi kliničnimi opažanji. Kljub dokazani učinkovitosti pri zdravljenju raznih bolezenskih stanj pa ima večina tako odkritih zdravil neželene stranske učinke, učinkovitost njihovega delovanja je nizka, omejeno pa je tudi razumevanje mehanizma samega delovanja. Prav tako je tak pristop pogosto povezan s številnimi neuspešnimi poskusi, ki le v majhnem odstotku vodijo do zelenega rezultata.

Pri sodobnih načinih razvoja učinkovin, uporabljenih v farmacevtski industriji in akademskem okolju, zdravilne učinkovine večinoma načrtujemo z uporabo racionalno usmerjenih pristopov. S tem povečamo verjetnost, da bomo na koncu dejansko odkrili

zdravilno učinkovino s pravimi lastnostmi. Kljub bolj mehanističnemu načinu je proces še vedno uspešen le v majhnem odstotku primerov. Poenostavljena shema procesa odkrivanja učinkovin, s poudarkom na razvoju aktivne molekule, ki je nosilka terapevtskega učinka, je prikazana na sliki 1. Hkrati z razvojem aktivne molekule poteka tudi razvoj farmacevtske oblike (na primer tablete, kapsule, kapljic in podobno), ki omogoča učinkovito dostavo molekule na tarčno mesto delovanja. Prikazani proces uporabljajo predvsem pri načrtovanju zdravilnih učinkovin, ki so manjše organske molekule, ta pristop pa vsaj delno lahko uporabimo tudi za načrtovanje zdravil, kjer so aktivne molekule biološkega izvora. V nadaljevanju bomo podrobneje opisali posamezne korake tega procesa.

Določitev (identifikacija) in ovrednotenje (validacija) biološke tarče

Prvi korak do novega zdravila so raziskave, ki vodijo do določitve nove biološke tarče: makromolekule, kamor bi se učinkovine vezale in kjer bi kazale svoj biološki učinek. S številnimi eksperimenti želimo potrditi, da je izbrana biološka makromolekula pomembna v obravnavanem patološkem procesu, kot je na primer visok krvni tlak, nastanek rakavih celic, sladkorna bolezen, bakterijske okužbe in tako dalje. Posledično bi delovanje na to tarčo lahko vodilo do

Slika 1: Shematski prikaz najpomembnejših korakov v procesu načrtovanja novih zdravil.



ugodnega terapevtskega učinka pri obravnavanem bolezenskem stanju. Najpogostejše tarče zdravilnih učinkovin so proteini (beljakovine), v nekaterih primerih pa tudi nukleinske kisline. Med beljakovinami poznamo več skupin tarč: encime, transmembranske in jedrne receptorje, ionske kanale, komplekse beljakovina-beljakovina ter mnoge druge. Ena od pomembnejših nalog začetnih raziskav nove tarče je tudi določitev njene tridimenzionalne strukture, saj tako lahko spoznamo potencialna vezavna mesta za učinkovine. Metodi, ki se za to najpogosteje uporabljata, sta proteinska kristalografija in jedrska magnetna resonanca (angleško *nuclear magnetic resonance*, *NMR*). Prav tako moramo na začetku razvoja poiskati ustrezno biokemijsko metodo za študij vpliva preiskovane molekule na tarčo tako v umetnem okolju (*in vitro*) kot v živem organizmu (*in vivo*). V teh prvih korakih se

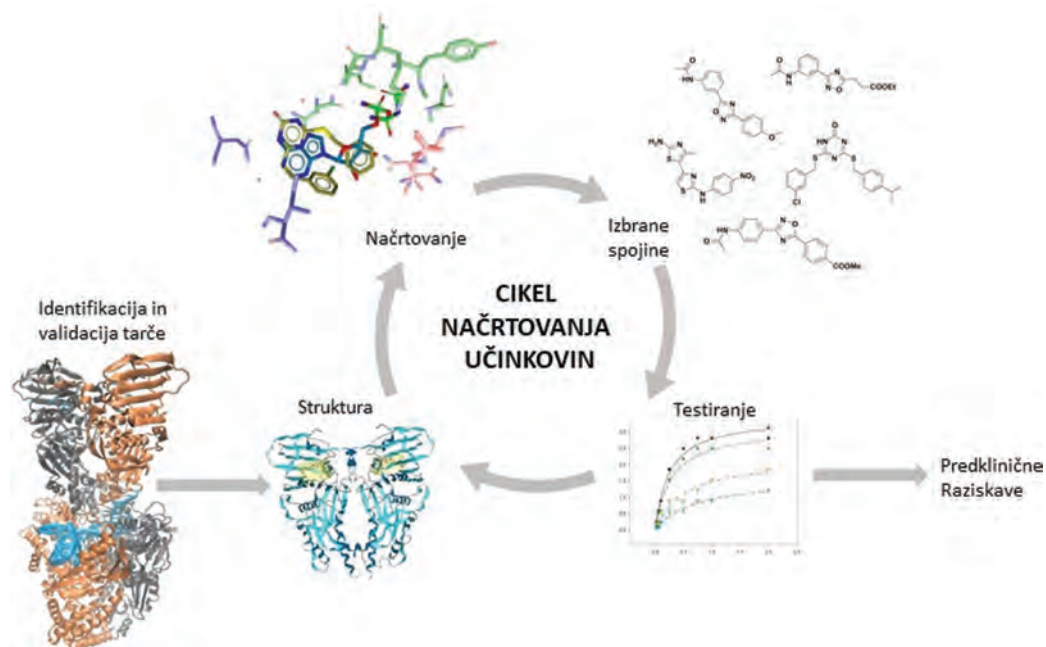
metode molekularne biologije prepletajo s farmakološkimi, genetskimi in biokemijskimi raziskavami.

Odkrivanje zadetkov in cikel načrtovanja učinkovin

S tako ovrednoteno makromolekularno tarčo vstopimo v naslednjo fazo načrtovanja, reševanja in optimizacije molekul, ki bi se na izbrano tarčo vezale in povzročile terapevtski učinek. Ta del razvoja učinkovin se pojavlja hkrati s srednjimi tremi koraki procesa na sliki 1. Glede na biološko ozadje preiskovane tarče so načrtovane molekule lahko zaviralci encimov ali pa modulatorji, aktivatorji, agonisti, antagonist razlikih receptorjev in tako dalje.

V prvem koraku načrtovanja praviloma še ne bomo odkrili molekul, ki bi jih že lahko uporabili kot zdravilne učinkovine. Razvoj se prične z iskanjem zadetkov (angleško *hit*

Slika 2: Shema cikličnega odkrivanja in optimizacije molekul (drug design cycle), ki vodi do novih predkliničnih kandidatov za zdravilne učinkovine.

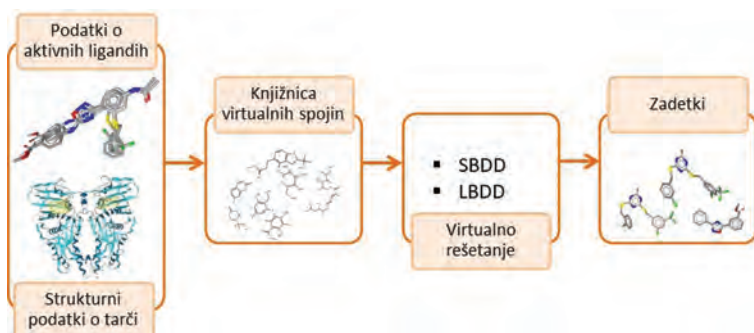


molecules) - molekul, ki se uspešno vežejo na preiskovano tarčo in izražajo želeni biološki učinek. V ta namen uporabljamo ciklični proces načrtovanja ter optimizacije zdravilnih učinkovin (angleško *drug design cycle*), ki je poenostavljeno prikazan na sliki 2. V tem ciklu preko več korakov in ponovitev načrtujemo, rešujemo in optimiziramo nove biološke molekule, da bi te imele tako ustrezne vezavne lastnosti na preiskovano biološko tarčo kot tudi fizikalno-kemijske (na primer topnost), farmakološko-toksikološke ter farmakokinetične lastnosti (netoksičnost, ustrezna absorpcija in metabolne lastnosti, dobra topnost spojine in tako dalje). Cikel načrtovanja učinkovin poenostavljeno sestavljajo štiri koraki: načrtovanje in reševanje, ki mu sledita izbor in sinteza novih molekul, ki jih nato biološko ovrednotimo. V idealnem primeru potem pridobimo še tridimenzionalne strukturne podatke o vezavi zadetka na tarčo. Ti so nato skupaj s podatki biološkega testiranja podlaga za novo ponovitev korakov cikla. Le molekula, ki ima optimalne lastnosti na več ravneh, lahko vstopi v predklinične raziskave, nato v formulacijske študije, kjer ravijemo za potencialno učinkovino primerno farmacevtsko obliko (na primer tableto, kapsulo in tako dalje), ter na koncu še v klinične študije na bolnikih z diagnozo bolezni. V prispevku se bomo osredotočili predvsem na tehnike cikla, ki jih uporabljamo v fazah načrtovanja molekule, in vlogo računalniških metod.

V stopnji načrtovanja najprej postavimo več

pogojev iskanja, s katerimi poskušamo najti molekule - tako imenovane zadetke (angleško *hit compounds*) -, ki bi biološko vplivale na tarčo. Ta proces imenujemo reševanje (angleško *screening*). Uporabimo lahko eksperimentalne tehnike reševanja, kot je reševanje visoke zmogljivosti (angleško *high-throughput screening*, *HTS*), ali metode računalniško podprtega načrtovanja/reševanja; v tem primeru govorimo o virtualnem reševanju (angleško *virtual screening*, *VS*) za preiskovanje realnih ali virtualnih knjižnic spojin, ki vsebujejo od nekaj deset pa tudi do nekaj milijonov različnih spojin. Seveda pa poleg teh pristopov lahko uporabimo tudi klasično načrtovanje na podlagi poznavanja kemijske strukture molekul in literaturnih podatkov.

Pri eksperimentalni metodi reševanja visoke zmogljivosti so aktivnosti več deset ali sto tisoč spojin iz preiskovanih knjižnic tudi dejansko ovrednotene, vendar se je pokazalo, da je tak pristop zamuden, izredno drag in pogosto tudi neučinkovit. Zato sedaj pogosteje uporabljamo različico *in silico*, virtualno reševanje, s katero iz knjižnic najprej izberemo manjše število potencialno aktivnih spojin in le izbrane nato eksperimentalno ovrednotimo z biološkimi testi (*in silico* je latinska besedna zveza, ki se nanaša na procese in poskuse, ki virtualno potekajo v računalniku - v silicijevem čipu). Ta postopek imenujemo obogatitev (angleško *enrichment*) knjižnice. Obogatitev se nanaša na dejstvo, da je v podknjižnici spojin, izbrani na podlagi virtualnega reševanja, več aktivnih spojin, kot bi jih dobili, če



Slika 3: Pristop računalniško podprtega načrtovanja učinkovin in virtualnega reševanja v korakih določanja in optimizacije biološko aktivnih molekul.

bi te spojine v enako veliko knjižnico izbrali naključno.

Pri virtualnem rešetanju uporabljamo različne metode računalniško podprtega načrtovanja. Tako robne pogoje iskanja *in silico* in načrtovanja zadetkov z metodo virtualnega rešetanja lahko postavimo na podlagi strukture aktivnih ligandov (angleško *ligand-based drug design, LBDD*) ali na podlagi tridimenzionalne strukture tarče (angleško *structure-based drug design, SBDD*). Shematsko to prikazujemo na sliki 3. Odločitev za eno ali drugo metodo sprejmemo na podlagi dosegljivosti in kakovosti tridimenzionalne strukture biološke tarče, čeprav se metodi lahko tudi prekrivata in lahko metodo na podlagi strukture aktivnih ligandov tako uporabljamo tudi, ko je struktura tarče že znana.

Če poznamo tridimenzionalno strukturo beljakovine, največkrat uporabljamo metodo načrtovanja na podlagi tarče (SBDD). Najpomembnejša metoda je molekularno sidranje spojin v aktivno mesto tarče. Na ta način dobimo začetni vpogled v potrebne elemente medmolekularnega prepoznavanja glede na topologijo in elektrostatiko vezavnega mesta. V primeru, ko tridimenzionalne strukture ne poznamo, imamo pa poznane ligande, ki na tarčo delujejo, pa lahko uporabljamo metode, osnovane na strukturi aktivnih ligandov (LBDD). Najpogostejša metoda so farmakoforni modeli, s katerimi opišemo splošne lastnosti že znanih ligandov, pomembnih za optimalne interakcije. Več podrobnosti o teh računalniških metodah predstavljamo tudi v ločenem poglavju. Izbor serije zadetkov ne temelji le na podlagi ustrezne umestitve v aktivno mesto tarče ali na podlagi ujemanja molekul s farmakofornim modelom, temveč morajo molekule za prehod v naslednjo fazo imeti tudi ustrezne fizikalno-kemijske lastnosti. Tako s filtriranjem na podlagi različnih molekularskih deskriptorjev omejimo kemijski prostor ter znižamo število preiskovanih spojin v knjižnicah. Najpopularnejše merilo izbora je

pravilo petic (angleško *Rule of Five, ROF*), ki ga je postavil Christopher Lipinski z analizo velikega števila zdravilnih učinkovin. Pravilo petic pravi, da morajo molekule imeti naslednje lastnosti, da so lahko kandidatke za zdravilne učinkovine: molska masa mora biti praviloma manjša od 500, število donorjev vodikove vezi manjše od 5, število akceptorjev vodikove vezi pa manjše od 10. Četrty parameter pravila petic je vrednost porazdelitvenega koeficienta (logP) spojine v sistemu oktanol/voda, ki naj bo manjša od 5. Čeprav obstajajo zdravilne učinkovine, ki temu pravilu ne ustrezajo, pa večinoma kar velja, da spojine, ki kršijo pravilo petic, težko »doživijo« predklinično in klinično fazo razvoja. Spojine, ki ustrezajo pravilu petic, namreč omogočajo optimalno absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje spojine v telesu. Te lastnosti sicer niso neposredno pomembne za vezavo v aktivno mesto, predstavljajo pa ključne parametre za uspešen končni razvoj do zdravila. Spojine, ki jih dobimo po uporabi opisanih filtrov in robnih pogojev virtualnega rešetanja, imenujemo virtualni zadetki (angleško *virtual hits*). Če virtualne zadetke določimo kot aktivne tudi v bioloških testih, pa ti postanejo pravi zadetki in so prvi korak na poti k novim zdravilnim učinkovinom.

Spojine vodnice in njihova optimizacija

Določeni (identificirani) zadetki pogosto še nimajo optimalne biološke aktivnosti ter tudi ostalih lastnosti, da bi lahko postali zdravila. Po opravljenih prvih bioloških testiranjih zato zadetkom natančneje ovrednotimo in potrdimo mehanizem delovanja v biokemijskih, biofizikalnih in celičnih testih. Tiste spojine, za katere smo uspeli natančno določiti mehanizem delovanja in so tudi kemijsko primerne za nadaljnjo optimizacijo, imenujemo spojine vodnice (angleško *lead compound*).

Glavni cilj optimizacije spojine vodnice, ki je zadnja faza procesa razvoja zdravilne učinkovine, ni le izboljšanje biološkega

učinka, ampak tudi optimizacija farmakoloških, farmakokinetičnih in metabolnih lastnosti spojine. V primerjavi s prvo fazo načrtovanja in reševanja tukaj ni tako jasnih smernic. Pogosto uporabljamo kombinacijo metod *in silico*, splošnega poznavanja lastnosti kemijskih skupin ter eksperimentalnih podatkov iz opravljenih bioloških in celičnih eksperimentov. Glavnina dela na tej stopnji je osredotočena na preiskovanje razmerja med strukturo in delovanjem (angleško *structure-activity relationship*, SAR) odkritega kemijskega razreda, iz katerega izvira spojina vodnica. V fazi optimizacije sintetiziramo množico različnih derivatov, ki imajo podobno jedro kot spojina vodnica, in nanj vezane različne substituentne, s katerimi skušamo doseči kompromis med aktivnostjo in selektivnostjo spojin in optimizirati nekatere fizikalno-kemijske ter farmakološke lastnosti. Najboljšim optimiziranim spojinam poleg poglobljene karakterizacije njihovega meha-

nizma delovanja eksperimentalno ovrednotimo tudi metabolno stabilnost in toksikološke lastnosti, preden so obravnavane kot predklinične kandidatke in nadaljujejo pot v klinične faze raziskav in razvoj farmacevtske oblike do končnega zdravila.

Metode računalniško podprtega načrtovanja učinkovin

Računalniško podprto načrtovanje učinkovin (angleško *computer-aided drug design*, CADD) je uveljavljeni krovni izraz za aplikacijo metod molekulskega modeliranja pri načrtovanju in optimizaciji učinkovin. Velik napredek v razvoju računske kemije v zadnjih nekaj desetletjih je omogočil optimalnejši potek načrtovanja učinkovin, uspešne aplikacije te metodologije pa se kažejo v že registriranih zdravilih, katerih učinkovine so bile razvite z uporabo naštetih metod. Razviti zaviralci pokrivajo različna področja terapevtske uporabe: od zdravljenja vi-

Preglednica I: Pregled izbranih zdravilnih učinkovin, načrtovanih z metodami računalniško podprtega načrtovanja, ki so v klinični praksi.

IME SPOJINE		TERAPEVTSKA UPORABA	MEHANIZMA DELOVANJA
Kaptopril		Hipertenzija Srčna kap	Zaviralec angionezin-konvertaze (ACE)
Zanamivir		Protivirusno delovanje	Zaviralec nevraminidaze
Dorzolamid		Glavkom	Zaviralec karbonske anhidraze
Indinavir Ritonavir Nelfinavir	generacija	HIV/ AIDS	Zaviralci HIV proteaze
Atazanavir Tipranavir Darunavir	generacija		
Imatinib		Kronična mieloična levkemija	Zaviralec tirozin kinaze
Sorafenib		Rak jeter Rak ledvic Rak ščitnice	Zaviralec VEGFR kinaze
Lapatinib		Rak dojke	Zaviralec EGFR/ ERBB2

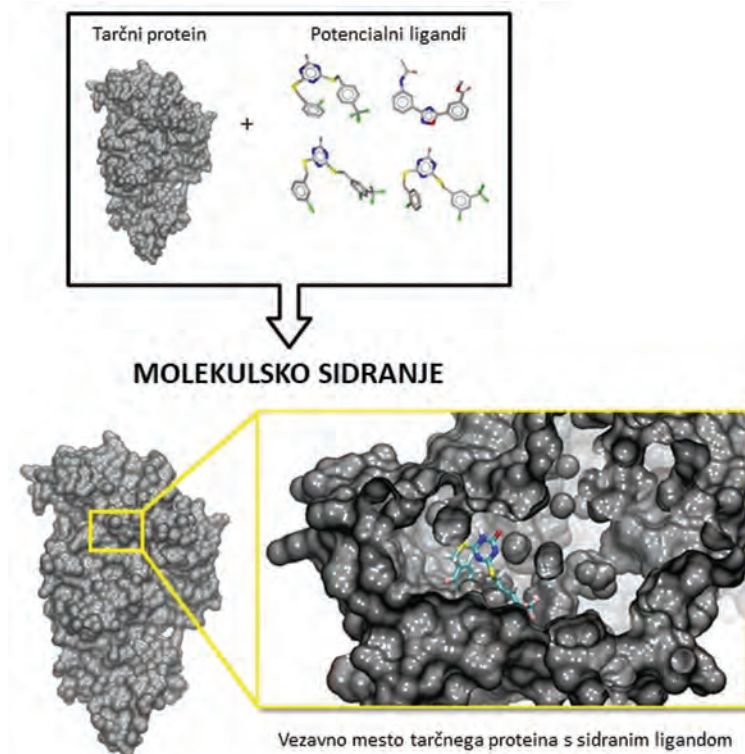
sokega krvnega tlaka, virusnih okužb (na primer okužb z virusom HIV) do različnih rakavih obolenj. Izbrane zaviralce, razvite s pomočjo računalniško podprtega načrtovanja učinkovin (angleško *computer-aided drug design, CADD*), prikazuje preglednica 1. V nadaljevanju podrobneje predstavljamo tri glavne računske pristope, ki jih uporabljamo pri identifikaciji in optimizaciji potencialnih biološko aktivnih spojin.

1. Molekulsko sidranje

Z molekulskim sidranjem (angleško *molecular docking*), ki je najpomembnejša metoda računalniško podprtega načrtovanja učinkovin, skušamo napovedati tridimenzionalno strukturo kompleksa med ligandom (to je ponavadi mala organska molekula, lahko pa je tudi beljakovina oziroma druga makromolekula) in tarčnim proteinom. Splošno shemo molekulskega sidranja prikazujemo na sliki 4. S sidranjem enostavno izločimo

prevelike in topološko neustrezne molekule. Podatke o tridimenzionalni strukturi beljakovine oziroma tarče pridobimo z beljakovinsko (proteinsko) rentgensko kristalografijo (X-ray) ali beljakovinsko jedrsko magnetno resonanco. Če je struktura neznan, lahko včasih strukturo beljakovine izračunamo z uporabo homolognega modeliranja, v kolikor je naša beljakovina dovolj sorodna drugi z že poznano strukturo.

Glavnina programov za molekulsko sidranje zaradi obsežnega konformacijskega prostora makromolekulske tarče obravnava statično, kar predstavlja pomembno omejitev dobljenih modelov. Zato je bilo razvitih več tako imenovanih iskalnih algoritmov (angleško *search algorithm*), ki omogočajo bolj usmerjeno (fokusrano) konformacijsko analizo. V procesu sidranja iskalni algoritem spreminja le konformacijo ligandov in jih skuša kar najbolje umestiti v vezavno mesto. Nekateri programi omogočajo tudi delno ali popolno



Slika 4: Prikaz metode molekulskega sidranja, ključne računalniške metode strukturno podprtega načrtovanja.

fleksibilnost molekulske tarče, vendar je ta pristop zaradi slabe možnosti vrednotenja (validacije) rezultatov manj v uporabi. Drug del vsakega programa za sidranje je cenilna funkcija (angleško *scoring function*), ki izračuna vezavno energijo dobljenega kompleksa in tako omogoči razvrščanje izbranih spojin.

2. Farmakoforni modeli

Farmakoforni model je zbirka steričnih in elektronskih omejitev, ki jih mora imeti molekula za doseganje ugodnih medmolekulskih interakcij z biološko tarčo, ključnih za biološki odziv. Navadno model predstavimo s farmakofornimi elementi, prikazanimi v preglednici II, kot so donor/akceptor vodikove vezi, hidrofobna interakcija, anionski/kationski center ter drugi. Farmakoforni elementi so točke v prostoru, obdane s tolerančnim radijem, znotraj katerih mora ležati fragment preiskovane molekule in izkazovati lastnosti, ki jih določa posamezni obravnavani element. Nekateri farmakoforni elementi, predvsem donorji ali akceptorji vodikovih vezi, so zaradi svoje narave interakcij tudi prostorsko usmerjeni. Pri farmakoforih tako ne gre za opis realne molekule ali funkcionalne skupine, ampak za bolj splošen, generaliziran opis intermoleku-









larnega interakcijskega vzorca, ki naj bi ga imel ligand za uspešno interakcijo.

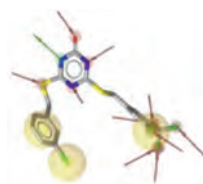
Najpogosteje virtualno reševanje na osnovi ligandov z uporabo farmakofornih modelov uporabimo v primeru, ko struktura tarče ni poznana, imamo pa serijo ligandov z znano biološko aktivnostjo. Farmakoforni modeli niso omejeni izključno le na ligande, ampak jih lahko zgradimo v kombinaciji s poznavanjem strukture tarče oziroma kompleksa med tarčo in ligandom, kar imenujemo na strukturi temelječi farmakoforni modeli.

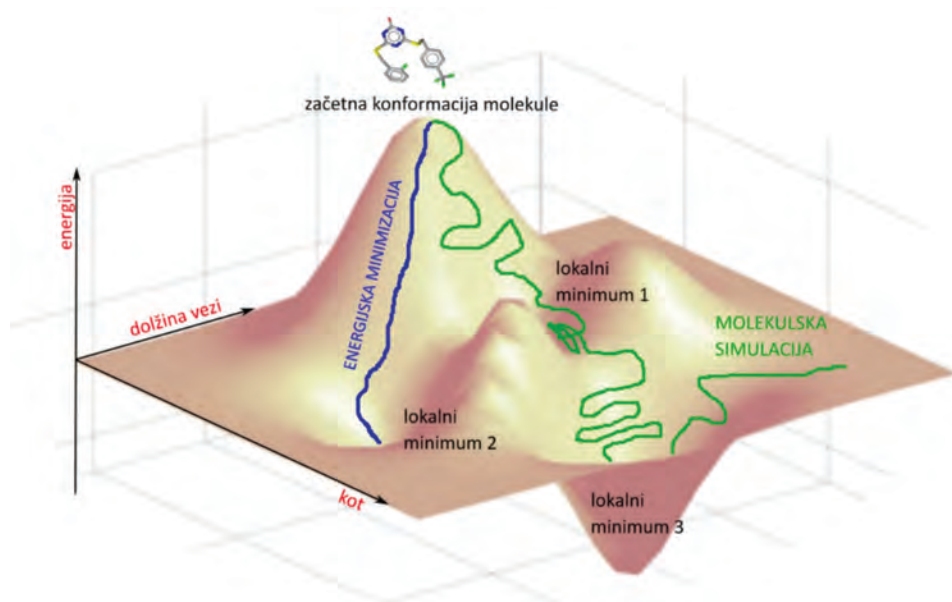
3. Molekulske simulacije

Do sedaj opisane metode računalniško podprtega načrtovanja omogočajo vpogled v medmolekulsko prepoznavanje med tarčo in načrtovano spojino, vendar ne nudijo slike o obsegu konformacijskega prostora, ki je dostopen kompleksu ligand-receptor. Metoda molekulskega sidranja namreč preiskuje le možne tridimenzionalne vezavne geometrije liganda, ne pa tudi tarče, ki je obravnavana statično. Dinamična slika kompleksa je pogosto nujna za poglobljeno razumevanje medmolekulskih interakcij med ligandom in tarčo in tudi za uspešno optimizacijo zadetkov. Zato pri načrtovanju uporabljamo tehnike molekularnih simulacij.

Preglednica II: Pregled najpogosteje uporabljenih farmakofornih elementov (levo) in primer tridimenzionalnega farmakofornega modela molekule (desno).

Farmakoforni element	Pomen	Farmakoforni element	Pomen
	Donor vodikove vezi		Aromatski obroč
	Akceptor vodikove vezi		Hidrofobna interakcija
	Kationski center		Interakcija s kovinskim ionom
	Anionski center		Sterična omejitev





Slika 5: Poenostavljeni prikaz površine potencialne energije molekule in prikaz metode energijske minimizacije in simulacije molekulske dinamike.

S simulacijami pridobimo informacijo, katere konformacije obravnavanega sistema so možne na površini potencialne energije kompleksa (angleško *potential energy surface*, *PES*). Ta površina je zapletena večdimenzionalna ploskev, ki ponazarja energijo molekule oziroma kompleksa kot funkcijo vseh možnih konformacij: to je tridimenzionalna razporeditev atomov v kompleksu. Na sliki 5 je prikazana poenostavljena različica te površine. Molekulska dinamika (MD) je najpogosteje uporabljena tehnika molekularskih simulacij, s katerimi preiskujemo površino potencialne energije.

Pri metodi molekulske dinamike nove konformacije molekul ustvarjamo z uporabo klasičnih gibalnih enačb drugega Newtonovega zakona, ki ga predstavlja enačba $F = ma$. Atomom molekule na začetku določimo naključne hitrosti, ki določajo tudi temperaturo sistema. Nato za kratek časovni interval pustimo, da se atomi gibljejo v smeri dobljene rezultante sil na vsak atom, kot to opisujejo Newtonove enačbe gibanja.

Po pretečenem času, ki mora biti krajši od najhitrejših gibanj v molekuli in je običajno 1 ali 2 femtosekundi (fs) (femto = 10^{-15}), izračunamo nove koordinate atomov in nato določimo nove rezultante sile na vse atome ter prej opisani postopek ponovimo. Število ponovljenih korakov določa celotni čas simulacije. Rezultat simulacije je molekulska trajektorija (večdimenzionalna krivulja, ki jo molekula opiše pri gibanju), kjer shranimo tako ustvarjene konformacije molekul in jih uporabljamo za nadaljnjo vizualizacijo in analizo.

Simulacijski časi bioloških sistemov, ki jih omogočajo trenutno dostopni računalniki, se v najboljšem primeru gibljejo od nekaj mikrosekund (10^{-6} sekunde) do milisekund (10^{-3} sekunde) in so še vedno krajši od realnih časov, potrebnih za simulacijo vezave ligandov in velikih konformacijskih sprememb, ki se zgodijo v času ene sekunde ali več. Za tako dolge izračune potrebujemo zmogljive računalniške gruče oziroma superračunalnike.

Poleg molekulske dinamike površino potencialne energije kompleksa lahko preiskujemo tudi s tehniko energijske minimizacije, ki je enostavnejša in računsko manj zahtevna kot metoda molekulske dinamike. Pri tej metodi iščemo na površini potencialne energije stacionarne točke, najpogosteje lokalne minimume, v katerih ima molekula najbolj ugodno energijo glede na lokalno okolico; te predstavljajo reprezentativne konformacije sistema (slika 5).

Sklep

Razvijanje novega zdravila je kompleksen večstopenjski proces, katerega ključni del sta odkritje in razvoj nove biološko aktivne molekule – zdravilne učinkovine. Včasih je razvijanje zdravilnih učinkovin temeljilo na eksperimentalnih podatkih in naključnih odkritjih, v zadnjih desetletjih pa so metode računalniško podprtega načrtovanja postale običajne na vseh stopnjah načrtovanja, reševanja in optimizacije bodočih zdravilnih učinkovin. Za tako načrtovanje največkrat uporabljamo dostopne podatke o tridimenzionalni strukturi makromolekulskih tarč in/ali podatke o aktivnih ligandih. Glavni metodi načrtovanja sta molekulska sidranje in uporaba farmakofornih modelov. Tem pristopom se pridružujejo še fizikalno osnovane metode molekulske simulacije, kot je na primer molekulska dinamika, ki omogočajo natančnejši vpogled v dinamične lastnosti obravnavane tarče in s tem pridobitev bolj realne atomistične slike obravnavanega sistema. Uvedba računalniško podprtega načrtovanja tako omogoča učinkovitejši razvoj novih zdravil in je že pomembno prispevala pri odkritju več zdravilnih učinkovin za nove učinkovite načine zdravljenja različnih bolezni.

Slovarček:

Biološka tarča: Biološka makromolekula, ki je udeležena v patološkem procesu in katere modulacija bi nudila možnost terapevtskega učinka.

Farmakoforni model: Zbirka steričnih in elektronskih omejitev, ki jim mora molekula zadostiti za optimalno interakcijo z biološko tarčo.

Konformacija molekule: Tridimenzionalna razporeditev atomov, ki sestavljajo molekulo.

Ligand: Molekula, ki tvori kompleks z biološko molekulo in ki spremeni njeno delovanje.

Molekulska dinamika: Tehnika molekulske simulacije za preiskovanje potencialne površine molekule z uporabo drugega Newtonovega zakona.

Molekulska sidranje: Tehnika molekulskega modeliranja, s katero izračunamo konformacijo kompleksa med ligandom in biološko tarčo.

Spojina vodnica: Spojava, ki je biološko aktivna in ima potrjen potencial za nadaljnji razvoj.

Virtualno reševanje: Metode računalniškega preiskovanja/reševanja virtualnih knjižnic za identifikacijo novih aktivnih molekul.

Zadetek: Spojava, ki je biološko aktivna, vendar še nima popolnoma potrjenega potenciala za nadaljnji razvoj.

Zdravilna učinkovina: Molekula v zdravilu, ki je nosilka terapevtskega delovanja.

Literatura :

- Valjavec, K., in sod., 2018: *DNA topozomeraze pomembne tarče protirakovinskih zdravilnih učinkovin. Kemija v šoli in družbi*, 1: 1-7.
- Perdih, A., in sod., 2010: *Uporaba računalniške kemije pri načrtovanju in iskanju novih spojin vodnic. Farmaceutski vestnik*, 61 (4): 195-202.
- Klebe, G., 2006: *Virtual ligand screening: strategies, perspectives and limitations. Drug Discovery Today*, 11 (13-14): 580-594.
- Keseru, G. M., Makara, G. M., 2006: *Hit discovery and hit-to-lead approaches. Drug Discovery Today*, 11 (15-16): 741-748.
- Jorgensen, W. L., 2004: *The Many Roles of Computation in Drug Discovery. Science*, 303 (5665): 1813-1818.

Hormonske motnje in jetrne okvare, povezane z užitnimi in zdravilnimi rastlinami

Luka Kristanc

Rastlinske izdelke - kulinarične ali zdravilne - moramo uporabljati preudarno, v ravno pravnih količinah in ne predolgo. Pri tem pa moramo biti pozorni na morebitne stranske učinke, sicer si z njimi lahko bolj škodimo kot koristimo. Podobno kot pri razvoju rakavih obolenj tudi do nastanka hormonskih motenj in jetrnih okvar ne pride od danes na jutri, marveč šele ob dolgotrajnejšem in največkrat tudi pretiranem jemanju rastlinskih pripravkov.

V zadnjem času se veliko piše in govori o tako imenovanih hormonskih motilcih, torej o snoveh, ki lahko na različne načine privedejo do neravnovesij v delovanju hormonskih sistemov v našem telesu. Snovi, ki oponašajo spolne hormone, zlasti estrogene, je cela množica. Večina ima industrijski izvor, na primer plastifikator bisfenol A, polihalogenirani bifenili (najbolj znan med njimi je PCB), nekateri pesticidi (kot je diklorodifeniltrikloroetan, DDT), fungicidi (vinklozolin) in herbicidi (atrazin), druge pa nastajajo v naravi, na primer fito- in mikoestrogeni. Vse omenjene snovi lahko že v zelo majhnih količinah ob dolgotrajnem vnosu povzročijo zmanjšano razmnoževalno sposobnost tako pri moških kot pri ženskah, motnje v embrionalnem in fetalnem razvoju (teratogenost) in celo razvoj nekaterih vrst hormonsko odvisnih rakov (na primer raka prostate, dojke, jajčnikov in maternice) (Balabanič s sod., 2011). Znano je tudi, da lahko nekatere rastlinske snovi ob prevelikem vnosu sprožijo motnje delovanja nadledvičnih žlez in ščitnice.

Jetra so glavno mesto biotransformacije te-

lesu tujih snovi (tako imenovanih ksenobiotikov), med njimi tudi večine konvencionalnih zdravil in rastlinskih učinkovin, in so tako izpostavljena najvišjim koncentracijam potencialno nevarnih reaktivnih presnovkov. Čeprav imajo jetra tudi precejšno razstrupljevalno in obnovitveno sposobnost, ob dolgotrajnejšem jemanju rastlinskih pripravkov lahko pride do blažjih, pri zelo dovzetnih posameznikih pa včasih tudi do resnejših, nepovratnih jetrnih okvar.

Fitoestrogeni – zares zdravju prijazni?

Fitoestrogeni so rastlinske snovi, ki so strukturno podobne živalskim estrogenom ali njihovim presnovkom, zaradi česar imajo v celicah lahko estrogenom podobne učinke. Kemijsko jih razdelimo v več skupin, najpomembnejši med njimi so lignani, flavonoidi (izoflavoni, kumestani in prenilflavonoidi) ter stilbeni. V hrani se jim skoraj ne moremo izogniti – razen če bi se v celoti odpovedali rastlinskemu izdelku. So namreč splošno prisotni v rastlinah, v velikih količinah pa jih najdemo predvsem v nekaterih žitaricah (pšenici, ovsu in rži), metuljnicah (črni detelji – slika 1, lucerni, soji, arašidih in čičeriki) in mnogih priljubljenih plodovih (jagodah, malinah, grozdju in murvah). Precej jih je tudi v nekaterih vrstah zelenjave, na primer v zelju in sorodnih rastlinah (v gojenih različnih vrstah *Brassica oleracea* – cvetači, ohrovtu, kolerabi in drugih), ne moremo pa se jim izogniti niti v pivu, ki praviloma nastopa skupaj s hmeljem.

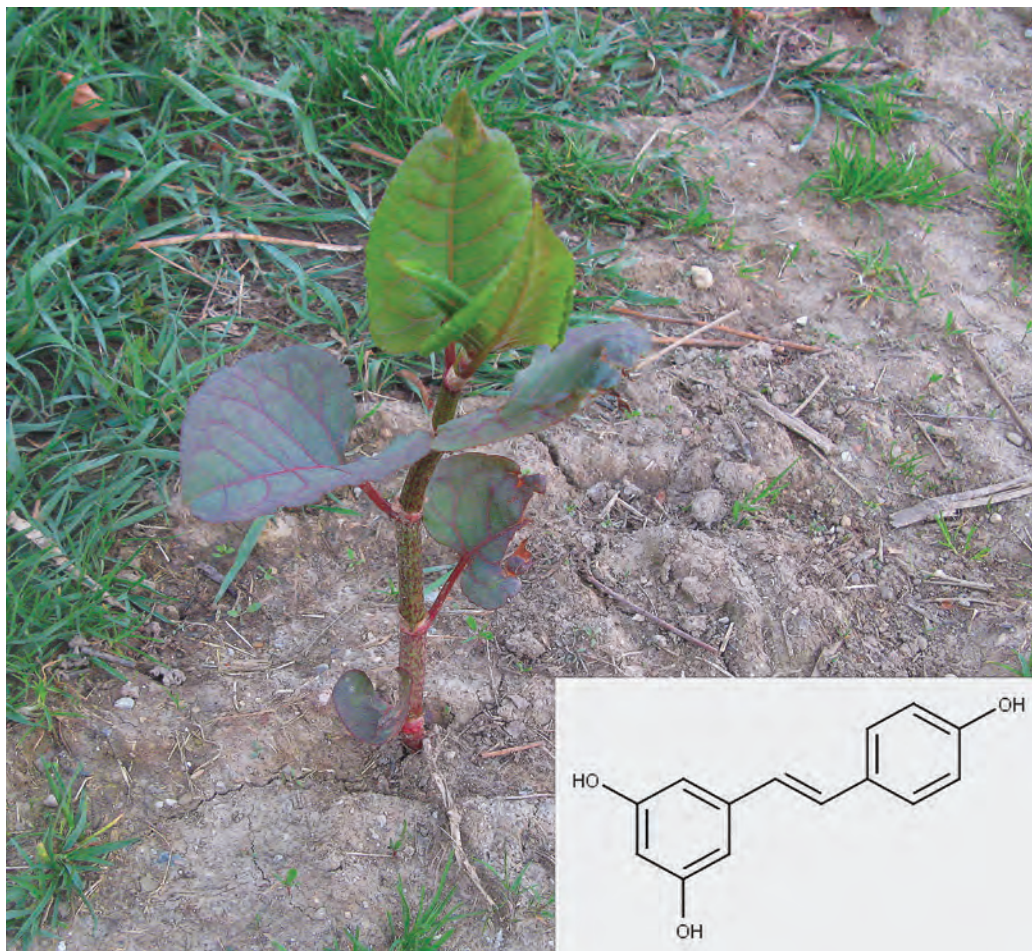
Sicer pa – zakaj bi se jim sploh izogibali?! Če pregledamo študije o fitoestrogenih, kaj hitro ugotovimo, da poudarjajo pred-



*Slika 1: Mnoge metuljnice vsebujejo fitoestrogene z dokaj močnim delovanjem na estrogenske receptorje, zato nekatere izmed njih uporabljajo tudi za lajšanje obmenopavznih težav. Mednje sodita denimo soja (*Glycine max*) in črna detelja (*Trifolium pratense*, na sliki), ki vsebujeta kumestane in izoflavone.
Foto: Andreja Papež Kristanc.*

vsem njihove ugodne učinke. Med drugim upočasnjujejo proces ateroskleroze in s tem zmanjšujejo tveganje za srčni infarkt in možgansko kap, lajšajo obmenopavzne nevspečnosti, kot so vročinski oblivi, preprečujejo razvoj osteoporoze (znani so na primer ugodni učinki resveratrola, slika 2), najverjetneje pa tudi varujejo pred rakom dojk (Chen s sod., 2015; Patisaul in Jefferson, 2010). Nekatere študije celo kažejo, da povečani vnos izoflavonov bolnicam z rakom dojk, četudi se že zdravijo s standardno hormonsko in biološko terapijo, dodatno podaljša preživetje.

Kljub temu da torej prehrana z rastlinsko hrano, bogato s fitoestrogeni, najverjetneje vsestransko koristi našemu zdravju, pa moramo biti mnogo previdnejši z bolj koncentriranimi fitoestrogenskimi prehranskimi dopolnili in zdravilnimi pripravki. Zlasti izoflavoni, ki imajo med fitoestrogeni najmočnejše estrogensko delovanje v naših tkivih (največ jih je v soji in črni detelji), lahko zmotijo hormonska ravnotežja pri ženskah v kritičnih obdobjih, kot so puberteta in adolescenca ter nosečnost in obdobje dojenja (Chandrareddy s sod., 2008; Strom s sod., 2001). Pretirano vnašanje fitoestrogenov lahko denimo povzroči motnje



Slika 2: Resveratrol (desno spodaj) ima mnogo ugodnih učinkov na zdravje, med drugim zavira razvoj ateroskleroze in osteoporoze. Precej ga najdemo v temnejših sortah grozdja in tudi v poganjkih sicer tujerodne invazivne vrste japonskega dresnika (*Fallopia japonica*, na sliki). Poganjki zadnjega so užitni tako surovi kot blanširani, iz njih pa si lahko pripravimo tudi okusen kompot. Foto: Luka Kristanc.

menstrualnega ciklusa, podaljšanje menstrualnih krvavitev ter motnje tvorbe mleka pri doječih ženskah. Poleg tega lahko oteži potek endometriozе, pri ženskah v pomenopavznem obdobju pa lahko vodi v zadebelitev endometrija, pojav polipov in celo karcinoma maternice (Chandrareddy s sod., 2008).

Sladki koren in psevdohiperaldosteronizem

Rastline iz rodu sladkega korena (*Glycyrr-*

biza spp.) rastejo malodane po celem svetu. V naravi uspevajo v obeh Amerikah, v Evropi, Aziji in tudi Avstraliji. Iz korenin in poganjkov sladkih korenov, zlasti vrst *G. glabra* (slika 3) in *G. uralensis*, Kitajci, Japonci in Indijci že stoletja izdelujejo slaščice in zdravila. Še danes pripravke sladkih korenov na Daljnem vzhodu uporabljajo za olajševanje izkašljevanja, predvsem pa pri obolenjih jeter ter peptičnih razjedah želodca in dvanajstnika. Kljub temu da so



*Slika 3: Izvlečki poganjkov in korenin golostebelnega sladkega korena (*Glycyrrhiza glabra*, osrednja slika predstavlja mlade poganjke, levo spodaj pa je plodeča rastlina) se zaradi vsebnosti glicirizina in fitoestrogenov glabrena ter glabridina uporabljajo za lajšanje vnetij želodčne sluznice in obmenopavznih težav. Glicirizin je vsaj tridesetkrat slajši kot sabaroza, zato iz izvlečkov izdelujejo tudi slaščice. Foto: Luka Kristanc.*

raziskave pokazale, da izvlečki sladkih korenov delujejo protitukusno, protimikrobno in protivnetno, pa uporaba v zdravilne namene zaradi obstoja učinkovitejših in tudi varnejših sintetičnih zdravil upada. Po drugi strani izvlečke sladkih korenov vsepovsod po svetu dodajajo tobačnim izdelkom, sladkim pijačam in najrazličnejšim sladkarijam.

Pripravkom iz sladkih korenov daje značilni podaljšani sladkasti okus glicirizin, ki je pravzaprav zmes kalcijevih, kalijevih in magnezijevih soli glicirizinske kisline. Glicirizin in njegovi presnovki, ki nastanejo v jetrih in prebavilih, po vsaj treh različnih mehanizmih pripeljejo do stanja, ki je enakovredno presežku hormona nadledvičnih žlez aldosterona v telesu (do tako imenovanega psevdohiperaldosteronizma) (Yoshino s sod., 2014). Po eni strani delujejo neposredno na ledvične receptorje za aldosteron, zmanjšajo razgradnjo slednjega v jetrih ter

povečajo nastajanje kortizola (ki deluje podobno kot aldosteron v ledvicah) v nadledvičnih žlezah. Posledica je zadrževanje vode, natrija in klora ter povečano izločanje kalija v ledvicah, kar se kaže v zvišanem krvnem tlaku, mišični oslabeledosti, občutkih otopelosti in mravljinčenja, v hujših primerih pa z otekanjem ali celo z mišičnim razpadom (rabdomiolizo) in akutno ledvično odpovedjo (Yoshino s sod., 2014).

Poudariti je treba, da se pri zmernem uživanju izdelkov iz sladkih korenov nimamo česa bati, težave se pojavijo zgolj ob pretiranem in predolgotrajnem vnašanju. V Evropski uniji od leta 1991 velja priporočilo, naj dnevni vnos glicirizina ne presega 100 miligramov (Omar s sod., 2012), vendar pa je bila ta meja postavljena nekako arbitrarno, saj natančne toksikološke študije na tem področju še niso bile narejene. Problematično je tudi to, da vsebnost glicirinske kisline v

prehranskih in zdravilnih pripravkih zelo niha.

Kronične jetrne okvare kot posledica fitoterapije

Do kroničnih jetrnih okvar prihaja predvsem ob dolgotrajni uporabi različnih zdravilnih zeliščnih pripravkov, medtem ko so le redko posledica uživanja divje rastočih užitnih rastlin. V zadnjem primeru pogosteje pride do akutnih jetrnih okvar, na primer ob zamenjavi čemaža (*Allium ursinum*, slika 4) z jesenskim podleskom (*Colchicum autumnale*), ali pa do okužbe z metljaji, največkrat z velikim metljajem (*Fasciola hepatica*). Ta potrebuje za razmnoževanje vodno okolje z vmesnim gostiteljem iz skupine polžev

mlakarjev (*Lymnaeidae*). Glavni gostitelj, večinoma govedo ali drobnica, redkeje človek, pa se okuži z uživanjem vodnih rastlin (na primer vodne kreše ali nekaterih jetičnikov in penuš), ki imajo na površini drobne, manj kot milimeter velike metacerkarije. Te se v dvanajstniku sprostijo iz cist, nakar prodrejo v trebušno votlino in nazadnje vse do žolčnih vodov v jetrih, kjer se preobrazijo v odrasle metljaje. Kronična okužba z velikim metljajem (metljavost ali fascioloza) lahko pripelje do poškodbe žolčnih vodov in zastoja žolča, največkrat pa se kaže z blagimi bolečinami pod desnim rebrnim lokom in zlatenico.

Medtem ko je metljavost pri ljudeh danes v razvitem svetu izjemno redka, so jetrne

Slika 4: Nabiranje čemaža (Allium ursinum) je pri nas zelo razširjeno. Žal pride vsako leto do nekaj hujših zastrupitev, tudi takšnih s smrtnim izidom. Najpogosteje ljudje pomotoma naberejo šmarnice, jesenski podlesek ali pa celo mlade liste čmerik. Za liste čemaža je značilno, da rastejo posamezno, imajo pecelj in izrazito osrednjo žilo. Foto: Andreja Papež Kristanc.



okvare zaradi uporabe zeliščnih pripravkov čedalje pomembnejši zdravstveni problem. Ocenjujejo, da so zdravilni zeliščni pripravki vzrok za dva do šestnajst odstotkov vseh jetrnih okvar, povzročenih z zdravili (Andrade s sod., 2005; Chalasani s sod., 2008; Sgro s sod., 2002). Če privzamemo, da je pojavnost zadnjih glede na prospektivne študije, izvedene v Franciji, Združenih državah Amerike, Španiji in na Islandiji, nekje med 14 in 34 na 100.000 prebivalcev na leto, lahko ocenimo, da v Evropi letno zaradi nepravilne uporabe zelišč pridobi jetrno okvaro okrog 10.000 ljudi. Ker v Aziji, Afriki in Južni Ameriki ljudje uporabljajo zeliščne pripravke še mnogo pogosteje kot pri nas, so

tam epidemiološke razsežnosti omenjenega problema zagotovo še znatno večje.

Večina jetrnih okvar, povzročenih z zelišči, je k sreči blagih in povratnih, le redko vodijo v akutno jetrno odpoved ali kronične zaplete, kot so jetrna fibroza in ciroza, jetrna venookluzivna bolezen ali jetrni tumorji. To, ali bo pri nekom prišlo do jetrne okvare, je odvisno od prepleta kopice dejavnikov, zlasti od vrstne sestave zeliščnega pripravka (možnost zamenjav rastlinskih vrst zaradi nepoučenosti!), režima jemanja, morebitne kontaminacije rastlinskega materiala, nena zadnje pa tudi od dovzetnosti posameznika. Velik delež resnejših z zelišči povzročenih jetrnih okvar lahko označimo kot povsem

Slika 5: Grozdnato svetilko ali cimicifugo (Actaea racemosa, na fotografiji v ospredju) so za lajšanje bolečih menstruacij in urejanje menstrualnega ciklusa uporabljali že severnoameriški domorodci. Ta uporaba se je ohranila do danes, učinke pa pripisujejo predvsem izoflavonoidom. Priljubljena je tudi pri ženskah v menopavzi, saj ublaži moteče vročinske oblike. Čeprav izvolečki grozdnate svetilke na splošno veljajo za varne, je bilo opisanih nekaj primerov jetrnih okvar ob njihovem jemanju. Foto: Luka Kristanc.



nenapovedljive (idiosinkratične) dogodke, do katerih pride pri genetsko dovzetnih posameznikih, izpostavljenih dodatnim obremenilnim okoliščinam (bolezenskim stanjem, hkratnemu jemanju večjega števila zdravil in drugemu).

Tipični primer rastline, ki povzroča kronične jetrne okvare le pri zelo majhnem deležu dovzetnih kroničnih uživalcev, je kava-kava ali tudi samo kava (*Piper methysticum*). Gre za grmičasto rastlino, avtohtono rastočo na nekaterih otočjih Mikronezije, Melanezije in Polinezije. Pravzaprav jo danes le še gojijo, saj zaradi priljubljenosti med tamkajšnjimi prebivalci nima več naravnih rastišč. Domačini si iz masivnih korenin v obredne namene pripravljajo napitke, ki zaradi vsebnosti kavalaktonov delujejo pomirjevalno in lokalno anestetično (omrtvičijo ustno sluznico in jezik). Nekje do leta 2002 so bili pripravki, vsebujoči izvlečke kave, priljubljeno pomirjevalno sredstvo tudi v zahodni Evropi, nato pa so jih po hitrem postopku prepovedali, saj se je pokazalo, da poškodujejo jetrne celice (Teschke s sod., 2008). Kljub temu da je pogostnost jetrnih okvar ob zdravljenju s kavalaktoni približno enaka kot v primeru pri nas zelo predpisova-

nih benzodiazepinov in da do jetrnih okvar prihaja le pri peščici prebivalcev Oceanije, ki kavo redno in množično uporabljajo, se v Evropo pripravki iz nje najbrž v bližnji prihodnosti ne bodo vrnili.

Podobno kot kava-kava idiosinkratične kronične jetrne okvare pri zelo majhnem deležu dovzetnih uživalcev povzročajo še nekatere bolj ali manj znane zdravilne rastline, med drugim na primer žagastolistni palmeto (*Serenoa repens* – za zdravljenje benigne hiperplazije prostate), sena (*Senna alexandrina* – proti zaprtju), grozdnata svetilka (*Actaea racemosa* – za lajšanje obmenopavznih težav, sliki 5 in 6), kitajska metlinka (*Ephedra sinica* – v homeopatskih pripravkih za zdravljenje astme), azijski popnjak ali gotu kola (*Centella asiatica* – za kronično vensko popušcanje in povečanje odpornosti proti stresu) ter celo baldrijan (*Valeriana officinalis*) in jasmin (*Gardenia jasminoides*).

Po drugi strani pa obstaja tudi vrsta rastlin z učinkovinami, ki jetrne okvare povzročajo pri večini izpostavljenih posameznikov, obseg okvare pa je jasno povezan s količino in trajanjem njihovega vnosa. Med njimi velja posebej omeniti pirolizidinske alkaloidne, ki jih najdemo v mnogih nebinovkah (na pri-

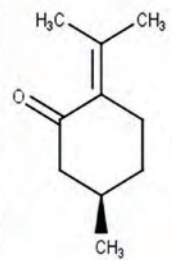


Slika 6: Navadna črnoga (Actaea spicata) je evrazijska sorodnica grozdnate svetilke. Čeprav ji je zelo sorodna, nima zdravilnega učinkovanja. Prav nasprotno, je zelo strupena, povzroča slabost, bruhanje in drisko, lahko pa celo srčni zastoj. Medtem ko so plodovi zelo strupeni za človeka, prav nič ne škodujejo pticam, ki tako uspešno raznašajo semena.
Foto: Luka Kristanc.



Slika 7: Značilno oblikovanih listov navadnega vrednika (Teucrium chamaedrys) ni težko prepoznati. Včasih so iz njih pripravljali čaje za zdravljenje putike in želodčnih težav, danes pa njihovo uporabo zaradi vsebnosti jetrom škodljivih snovi odsvetujejo. Foto: Andreja Papež Kristanc.

Slika 8: Polaj (Mentha pulegium) je vrsta mete z značilnimi prekinjenimi socvetji in drobnimi stebelnimi listi z značilnim vonjem po »pepermintu«. Glavna sestavina polajevega eteričnega olja, ki so ga včasih uporabljali kot abortifaciens (za sprožitev splava), danes pa zgolj še kot insekticid oziroma repelent, je pulegon (zgoraj desno). Ta se v jetrih pretvarja v strupene reaktivne presnovke, zato notranjo uporabo polaja odsvetujejo. Foto: Luka Kristanc.



mer v grintih, lapuhu in repuhih) in srhko-listnicah (v gabezih), s stališča zastupitev pa so najbolj nevarne zlasti orientalske čajne mešanice. Ob dolgotrajni, večmesečni izpostavljenosti povzročajo poleg jetrnih tumorjev tudi tako imenovano venookluzivno bolezen jeter in redkeje pljuč (Edgar s sod., 2011). Gre za postopno kopičenje poškodb in brazgotinjenje majhnega žilja jeter in pljuč, ki sčasoma privede do jetrne ciroze in pljučne hipertenzije s kroničnim popuščanjem desnega dela srca. Različne kronične okvare jeter povzročajo tudi neoklerodanski diterpenoidi. Značilni so za nekatere vrednike, zlasti za navadni vrednik (*Teucrium chamaedrys*, slika 7), ki so ga pri nas tradicionalno uporabljali za zdravljenje prebavnih motenj, putike in glistavosti, ter za polaj (*Mentha pulegium*, slika 8), edino našo strupeno vrsto mete, ki se včasih znajde v košarah ne dovolj poučenih nabiralcev.

Sklepi

Rastline so lahko bogat vir zdravju koristnih snovi ali celo zdravilo, če jih uporabljamo pravilno, po drugi strani pa nam lahko tudi precej škodujejo. Bodimo previdni pri pitju čajnih mešanic, pa naj gre za domače ali orientalske, ne pretiravajmo s količinami in ne podaljšujmo po nepotrebem trajanja uporabe zdravilnih pripravkov. Različnim prehranskim dopolnilom pa se velja povsem izogniti, z raznovrstno prehrano bomo namreč zadostili vsem našim potrebam.

Literatura:

- Andrade, R. J., Lucena, M. I., Fernandez, M. C., Pelaez, G., Pachkoria, K., s sod., 2005: *Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology*, 129: 512–521.
- Balabanič, D., Rupnik, M., Klemenčič, A. K., 2011: *Negative impact of endocrine disrupting compounds on human reproductive health. Reproduction, Fertility and Development*, 23: 403–416.
- Chalasani, N., Fontana, R. J., Bonkovsky, H. L., Watkins, P. B., Davern, T., s sod., 2008: *Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. Gastroenterology*, 135: 1924–1934.
- Chandraseddy, A., Muneyyirci-Delale, O., McFarlane, S. I., Murad, O. M., 2008: *Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. Complementary Therapies in Clinical Practice*, 14: 132–135.
- Chen, M.-N., Lin, C.-C., Liu, C.-F., 2015: *Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. Climacteric*, 18 (2): 260–269.
- Edgar, J. A., Colegate, S. M., Boppre, M., Molyneux, R. J., 2011: *Pyrrrolizidine alkaloids in food: a spectrum of potential health consequences. Food Additives and Contaminants*, 28: 308–324.
- Omar, H. R., Komarova, I., El-Ghonemi, M., Fathy, A., Rashad, R., s sod., 2012: *Licorice abuse: time to send a warning message. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 3 (4): 125–138.
- Patisaul, H. B., Jefferson, W., 2010: *The pros and cons of phytoestrogens. Frontiers in Neuroendocrinology*, 31: 400–419.
- Sgro, C., Clinard, F., Ouazir, K., Chanay, H., Allard, C., s sod., 2002: *Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology*, 36: 451–455.
- Strom, B. L., Schinnar, R., Ziegler, E. E., Barnhart, K. T., Sammel, M. D., s sod., 2001: *Exposure to soybased formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. JAMA*, 286: 807–814.
- Teschke, R., Schwarzenböck, A., Hennermann, K. H., 2008: *Kava hepatotoxicity: a clinical survey and critical analysis of 26 suspected cases. European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 20: 1182–1193.
- Yoshino, T., Yanagawa, T., Watanabe, K., 2014: *Risk factors for pseudoaldosteronism with rhabdomyolysis caused by consumption of drugs containing licorice and differences between incidence of these conditions in Japan and other countries: case report and literature review. Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 20 (6): 516–520.

Znanost pri starih Grkih

Andrej Likar

Antična Grčija je po mnenju mnogih zibelka današnje znanosti. Pri tem pozabljajo, da je pred njo obstajal stari Egipt s večtisočletno zgodovino, ki je izkristalizirala marsikatero spoznanje o svetu. Znameniti Heronovi formuli, ki povezuje ploščino trikotnika z dolžinami njegovih stranic, je Heron dal le ime. Poznali so jo že Egipčani, za njimi pa Arhimed, dvesto let pred Heronom. Žal se o znanosti v starem Egiptu malo ve, ker se je ohranilo le malo tovrstnih zapisov. Na plodnem humusu preteklih tisočletij so stari Grki razvijali antično znanost v smeri, kot jo razumemo danes. Seveda je bilo eksperimentiranje v naravoslovju povsem zanemarjeno, kar spričo nizke stopnje takratne tehnologije ni presenetljivo. Do znanstvenih dognanj so se prebijali z logičnim razmišljanjem in grobim opazovanjem pojavov. Zato sta cveteli geometrija, kjer ni treba eksperimentirati, in astronomija, kjer so se zadovoljili s kvalitativnim opazovanjem pojavov na nebu.

V tem sestavku ne želimo podati celovitega prikaza antične znanosti. Mnogo predstav grških mislecev o svetu je bilo napačnih in jih, čeprav so same po sebi zanimive, ne bomo omenjali. Pregledali bomo njihove dosežke z današnjega stališča in omenili le tiste, ki v celoti ali le v grobih potezah veljajo še danes. Skalarno bomo torej vektor našega znanja pomnožili z njihovim in opozorili na področja, kjer je ta produkt znaten. Tako bomo na primer pri naravoslovju le bežno omenjali Aristotela, ki je sicer imel velik znanstveni vpliv v svojem času. Z velikim opusom je ustvaril dokaj koherentno sliko sveta, nasprotoval pa je uporabi matematike v naravoslovju. Večina njegovih fizikalnih trditev je v nasprotju z današnjimi pogledi. Najprej se pomudimo pri **Aristarhu s Sa-**

mosa (320–250 pred našim štetjem) in njegovo heliocentrično razlago sveta. Pred njim in tudi dolga stoletja po njem je prevladovala geocentrična slika - Zemlja je okrogla, okrog njenega središča se vrtili vse ostalo na nebu. To je pripravno, vsem razumljivo in obenem udobno stališče. A logično povezovanje opažanj dogajanj na nebu je pripeljalo Aristarha do heliocentrične slike. Aristarhu gre vse občudovanje, saj je prvič prišel do smiselnih numeričnih ocen za razdalje Zemlje od Sonca, Lune od Zemlje in velikosti Lune in Sonca glede na Zemljo.

Iz opazovanja Sončevih mrkov vemo, da sta zorna kota φ Sonca in Lune, kot ju vidimo z Zemlje, skoraj enaka, to je 0,5 stopinje ali $8,710^{-3}$ radiana. Iz opazovanja Luninih mrkov pa je razmerje polmerov Zemlje in Lune enako 2. Luna namreč pri mrku zaide v Zemljino senco in po času, ki ga prebije v njej, sklepamo na njeno velikost glede na Zemljo. Za razdaljo med Zemljo in Luno s_L tako velja

$$\frac{2r_L}{s_L} = \varphi$$

iz tega pa sledi

$$\frac{s_L}{r_L} = 29$$

Luna je torej po Aristarhu za 29 Zemljinih polmerov oddaljena od Zemlje. Danes vemo, da je pravo razmerje okrog 60. Tudi za določitev razdalje Zemlje od Sonca je Aristarh našel bistro rešitev. Iz opazovanja Luninih men vemo, da je Luna od mlaja naprej vse bolj osvetljena. Aristarh se je osredotočil na dva trenutka,

ko je Luna, videti z Zemlje, ravno na pol obsijana, torej ko vidimo prvi in drugi krajec.

Pri kroženju Lune okrog Zemlje se to zgodi dvakrat (slika 1). Če je torej Sonce zelo daleč od Zemlje, je razlika časov, ko vidimo prvi oziroma drugi krajec, zelo majhna. Prav to je Aristarh opazil. Privzel je očitno dejstvo, da je Luna svetla, ker jo osvetljuje Sonce. Sonce je torej izredno daleč od Zemlje. Da bi dobil spodnjo mejo te razdalje, je privzel, da je razlika med časoma en dan, a mu je bilo povsem jasno, da je razlika dosti manjša, danes vemo, da znaša najmanjša razlika približno eno uro. Za časa Aristarha se tega seveda ni dalo izmeriti, še manj pa izmeriti ostri kot v trikotniku, ki ga določajo Zemlja, Luna in Sonce v trenutku polovične obsijanosti. In že spodnja meja, ki jo je dobil Aristarh, je bila izredno velika: $s_S = 560 r_Z$ (prava vrednost je 23450 r_Z). Sonce je torej strašno daleč in je zato tudi zelo veliko. Zemlja po vsej logiki torej mora krožiti okrog njega, ne pa obratno, kot se to sicer vidi z Zemlje. Gibanje planetov, gledano z Zemlje, je zato zapleteno, včasih se

planeti navidezno ustavijo in se nato začnejo gibati v nasprotno smer.

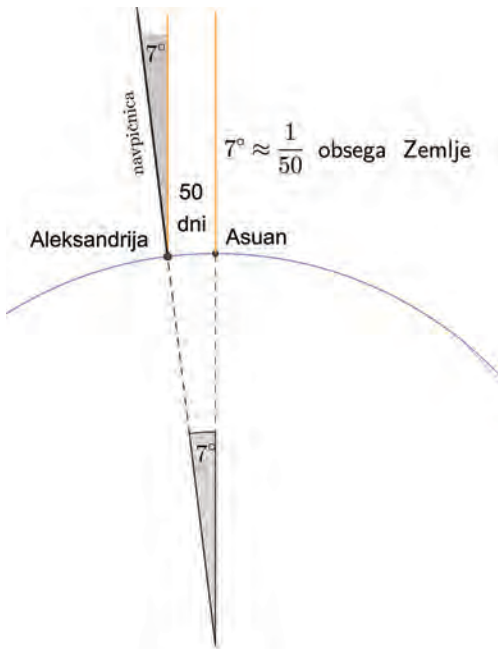
Predvsem velika razdalja od Zemlje do Sonca je bila tako prvič poudarjena. V starem Egiptu so menili, da je Sonce opoldne le nekaj lučajev nad nami.

Aristarh je torej podal pravo naravo Osončja. Zakaj se ni takoj uveljavila, zakaj je bilo treba čakati skoraj dve tisočletji, da smo jo sprejeli? Vsaka novost pride na dan s cenovnim listkom. Cena novega pogleda na Osončje je bila previsoka: terjala je degradacijo Zemlje kot nekaj izjemnega in jo uvrstila med planete. Pustila jo je plavati v prostoru tako kot Luno, čeprav je veliko večja od Lune. Aristarh je središče sveta premaknil v Sonce in s tem odvzel Zemlji njeno dostojanstvo. Nova slika se je tako zelo križala z antičnimi, pa tudi srednjeveškimi predstavami o svetu, da je bila žaljiva in seveda bogokletna. Le zaradi velike strpnosti starogrške družbe se je Aristarh izognil obsodbi zaradi svojih prevratniških pogledov na svet. Sokrat je ni odnesel tako poceni.

Eratosten iz Kirene (276-196 pred našim štetjem) je tem relativnim razdaljam dal



Slika 1: Zemlja (modra krogla), Sonce (rumena krogla) in Luna v dveh »razpolovljenih« legah (rumeno-črni krogli). Telesa niso risana v merilu. Od prvega do zadnjega krajca poteče več časa kot od zadnjega krajca do prvega. Časa sta skoraj enaka, če je Sonce zelo daleč.



merilo, ko je ugotovil premer Zemlje. Zasedil je zanimivo podrobnost, da je v Asuanu (tedanji Sieni) globok vodnjak, kamor posije Sonce v njegovo dno le en ali dva dni v letu. Takrat je Sonce v zenitu, ravno takrat pa v Aleksandriji ne sveti navpično, temveč je odklonjeno od navpičnice. Ker je vedel, da je Sonce izredno daleč, je pravilno sklepal, da je odklon posledica ukrivljenosti Zemljine površine. S slike 2 razberemo, da je razdalja od Asuana do Aleksandrije $1/50$ Zemljinega obsega. Karavana, ki to razdaljo (osemsto kilometrov) prehodi v petdesetih dneh, bi potrebovala za pot okoli sveta celih sedem let. S tem so stari Grki dobili vtis o razsežnosti našega planeta.

Eratostena je vsekakor treba omeniti tudi v zvezi s praštevili. *Praštevila* so tista naravna števila, ki imajo natanko dva delitelja: 1 in sebe. Naravna števila, večja kot 1, ki niso praštevila, so *sestavljena števila*. Vsako sestavljeno število se da zapisati kot zmnožek nekaterih praštevil. Število 1 ni praštevilo, ker ima samo en delitelj, to je 1. Število 2 je praštevilo, ker je deljivo z 1 in 2. Število

Slika 2: Eratostenova razlaga različnih kotov, pod katerima vidimo Sonce v Aleksandriji in Asuanu. S privzemom, da je Sonce zelo daleč in so njegovi žarki vzporedni, je razliko pripisal ukrivljenosti Zemeljinega površja.

2 je edino sodo praštevilo. Ostala praštevila so liha. Eratosten je iznašel postopek, kako sistematično najti vsa zaporedna praštevila. Zapisal je po vrsti vsa naravna števila od 1 do nekega večjega števila po lastni izbiri. Nato je prečrtal 1, ki ni praštevilo. Število 2 je pustil pri miru, nato pa prečrtal vse ostale dvakratnike. Število 3 ni bilo prečrtano, pustil ga je pri miru in nato prečrtal vse ostale trikratnike, četudi je bil kakšen od njih že prečrtan v prvi rundi, na primer 6. Vrnil se je na začetek in opazil, da število 5 še ni prečrtano. Ni ga prečrtal, pač pa je prečrtal vse ostale petkratnike. Ta postopek je nadaljeval in nazadnje so na seznamu ostala neprečrtana samo praštevila 2, 3, 5, 7, 11, ... Na ta način je Eratosten naravna števila presejal, tako da so na rešetju od prvotnega seznama ostala samo praštevila. Zato temu postopku rečemo *Eratostenovo rešetjo (sito)*.

Arhimed (287-212 pred našim štetjem) je dal ime zakonu o vzgonu v tekočinah, ki velja še danes. Na zakon naj bi ga naveljala praktična naloga o sestavi kraljeve krone. Krona naj bi bila iz čistega zlata, Arhimed pa naj bi to potrdil ali ovrgel. Legenda pove, da je na odrešilno misel prišel pri kopanju v kadi, do vrha napolnjeni z vodo. Ko je zlezal v kad, je nekaj vode odteklo, prav toliko, kolikor jo je njegovo telo izpodrinilo. Telo je postalo v vodi lažje za težo prav te odtekle vode. V mislih je postavil kad in sebe na tehtnico, ki se ne sme premakniti, če na tehtnici nič ne odzajememo ali nič ne dodamo. S tehtanjem krone in enako težkega kosa zlata, potopljenih v vodi, je lahko rešil zastavljeno nalogo o kraljevi kroni. Merjenje prostornine izpodrinjene vode in določanje gostote krone bi bilo namreč precej nero-

dno in nenatančno. Razložil je delovanje vzvodov in vpeljal pojem težišča, kar velja še danes. Kot matematik se je ukvarjal z lastnostmi krogel in valjev, s ploščino odseka parabole in z geometrijsko optiko. Z določanjem težišč in računanjem ploščin likov se je nekoliko približal infinitezimalnemu računu. Krogu je včrtaval in očrtaval pravilne večkotnike in z določanjem njihovih obsegov izračunal zgornjo in spodnjo mejo za število π . S podvojitvami stranic je od dveh enakostraničnih trikotnikov prišel do dveh 96-stranih pravilnih mnogokotnikov in podal oceno:

$$223/71 < \pi < 22/7$$

Zgornjo mejo $22/7$ še danes navajajo kot najpreprostejši, a vseeno dovolj natančen približek za število π . Razlika med obema vrednostma je le 0,4 promila.

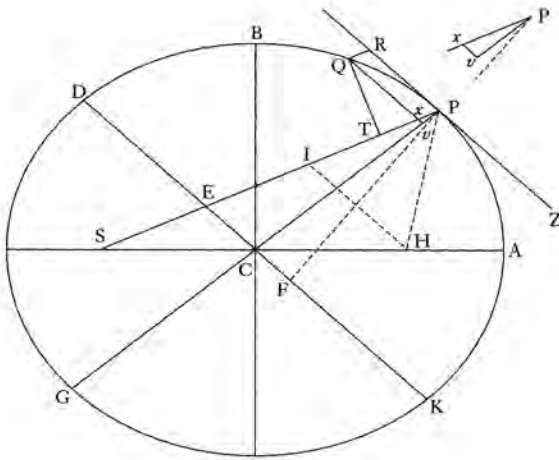
Zavidljivo raven so stari Grki dosegli v geometriji. Danes je na široko znan **Pitagora** (582–497 pred našim štetjem) zaradi Pitagorovega izreka o pravokotnih trikotnikih, ki ga pripisujemo njemu. Dejstvo je, da so izrek poznali in uporabljali precej pred njim Babilonci in Indijci. Nekateri opravičujejo poimenovanje zato, ker naj bi ga prvi dokazal, kar pa zagotovo ne drži. Tudi druge trditve po vsej verjetnosti niso njegove, na primer trditev o povezavi dolžine enako napetih strun z njihovo frekvenco nihanja. Osnovno središče vsega mu je bilo število. Pozneje so mlajši pitagorejci razširili to misel na področja zunaj matematike.

V ptolemajskem času je vodilno vlogo v matematiki odigral **Evklid** (323–383 pred našim štetjem). V *Elementih* je zbral dotedanje znanje iz matematike, posebej geometrije, in ga predstavil tako temeljito, da so bili *Elementi* temeljni učbenik vse do poznega devetnajstega stoletja, torej več kot dva tisoč let. Iz postavljenih definicij in aksiomov, to je trditev, ki jih ne dokazujemo, je s strogim logičnim sklepanjem dokazoval trditve, izreke in njihove posledice. Njegov način dokazovanja je dediščina, ki ima tudi danes v

matematiki pomembno vlogo. Poleg geometrije je v *Elementih* obravnaval tudi teorijo števil. Posebej je znan po dokazu, da ni največjega praštevila. Evklidov aksiom o vzporednici, za katerega so že njegovi sodobniki sumili, da ni aksiom, ampak trditev, ki se jo da dokazati s ostalimi aksiomi, je matematike zaposloval še dolga obdobja. Nazadnje pa so ugotovili, da njegova izločitev ali negacija prinaša nove, neevklidske geometrije.

Stari Grki so poznali 5 pravilnih teles, ki jih imenujemo tudi *platonska telesa*: tetraeder, kocka, oktaeder, ikozaeder in dodekaeder. Vsako tako telo posebej je omejeno s skladnimi pravilnimi večkotniki iste vrste. Arhimed pa je odkril *arhimedska telesa*, ki so prav tako omejena s skladnimi pravilnimi večkotniki, toda ne iste vrste. Primer: prisekani ikozaeder je arhimedsko telo, ki je omejeno z 12 skladnimi petkotniki in 20 šestkotniki. S platonskimi telesi je Johannes Kepler (1571–1630) skušal neuspešno razložiti Osončje. Platonska in arhimedska telesa so konveksna in jih odlikuje cela paleta simetrij.

Apolonija iz Perge (261–190 pred našim štetjem) moramo omeniti predvsem zaradi njegovega temeljnega dela o stožnicah, napisanega v osmih knjigah. Stožnicam je dal tudi imena, ki jih uporabljamo še danes: elipsa, hiperbola in parabola. Znanje o njih je tako poglobljeno, da je segalo v moderno dobo. Isaac Newton je enega od izrekov, ki jih je poznal Apolonij, uporabil pri dokazovanju eliptičnosti tirov planetov, ki se gibljejo okrog Sonca pod vplivom gravitacijske sile. O stožnicah so v Newtonovem času vedeli več, kot vemo danes. To neverjetno trditev podkrepimo s ključnim izrekom, brez katerega se Newtonu dokaz ne bi posrečil. Na sliki 3 najdemo Newtonovo skico, ki jo je objavil v svojih *Načelih (Principia)*. Omenimo le točko, ki so za nas pomembne. Najprej je to točka *P*, kjer se trenutno nahaja planet, potem točka *S*, kjer je Sonce, ki privlači planet s silo, obratno sorazmerno s kvadratom razdalje med njima. Točka



Slika 3: Newtonova elipsa in ključne točke na njej. Daljica DK je vzporedna s tangento RPZ na elipso v točki P, daljica PG pa gre skozi središče C elipse. Točki S in H sta gorišči elipse. Zvezo med dolžinami daljic Qv, Pv in Gv je poznal že Apolonij.

Q je bodoča lega planeta na elipsi, točka R pa bodoča lega planeta, če bi sila nenadoma popustila. Točki P in R ležita na tangenti na elipso, ki se elipse dotika v točki P. Newton je iz točke Q potegnil vzporednico tangenti PQ, ki je sekala daljico PCG v točki v. Ta daljica povezuje središče C elipse in točko P ter se konča na elipsi v točki G na drugem koncu. Apolonij je vedel, da velja zveza

$$\frac{\overline{Gv} \overline{Pv}}{\overline{Qv}^2} = \text{const.}$$

za poljubno točko Q. Prepričan sem, da zelo malo matematikov ve za ta izrek. Najbrž bi se izgovorili, da imamo danes močno orodje analitične geometrije (ki je stari Grki niso poznali) in je znanje tovrstnih izrekov nepotrebno (odveč). V Newtonovem času analitične geometrije tudi še ni bilo, zato je starogrška matematika odigrala ključno vlogo pri razvoju moderne fizike.

Ko so Grki povezali geometrijo z optiko z uvedbo žarkov, so tudi v optiki dosegli napredek. Odbojni zakon so zanesljivo poznali. Arhimed je z njemu lastno pronicljivostjo ugotovil, da bi, če vpadni kot ne bi bil enak odbojnemu, zašli v neskladje, ko bi zamenjali svetilo in opazovalca. Poznali so tudi

krogelna zrcala in zakonitosti odboja na njih. Zakonitosti loma svetlobe so navajali tabelarično z navedbo vpadnega in lomnega kota za prehod iz zraka v vodo, iz zraka v steklo in iz vode v steklo. Poznali so *prozorni kamen*, s katerim je mogoče s svetlobo s Sonca zanetiti ogenj. Zbiralno lečo so našli tudi v nekem asirskem grobu.

Starogrški matematiki bi delali krivico, če ne bi omenili treh znamenitih geometrijskih problemov antike, ki na svojevrstni način zaznamujejo antično matematiko. Šlo je za podvojitve kocke, tretinjenje kota in kvadratura kroga. Zanimalo jih je, kako naj samo s šestilom in neoznačenim ravnilom, ki sta edini dovoljeni evklidski geometrijski orodji, določijo rob kocke, ki ima dvakratno prostornino dane kocke, kako naj razdelijo dani kot na tri enake dele in kako naj konstruirajo kvadrat, ki ima enako ploščino kot dani krog. To starim Grkom ni uspelo, pa jim tudi v resnici ni moglo uspeti. Šele v 19. stoletju se je pokazalo, da nobeden od teh problemov na zahtevani način ni rešljiv. Platon tega seveda ni vedel in se je malo ponorčeval iz svojih sodobnikov, češ da ne obvladajo prav dobro geometrije. Ukvarjanje s temi problemi pa je vendar dalo nekaj rezultatov: povsem nove krivulje in približne geometrijske konstrukcije.

Dobršen del starogrške matematike je temeljil na razmerjih in sorazmerjih količin. Že pitagorejci so prišli do spoznanja, da obstajajo tudi nesoizmerljive količine, to je take količine, katerih razmerij se ne da izraziti z ulomkom, sestavljenim iz dveh naravnih števil. Navedimo primera kvadrata in pravnega petkotnika, ki sta bila seveda Grkom dobro znana geometrijska lika. Vznemirjali sta jih dejstvo, da diagonalna d kvadrata ni soizmerljiva z njegovo stranico a . Velja namreč $d/a = \sqrt{2}$, kar pa ni racionalno število. Prav tako diagonalna d pravnega petkotnika ni soizmerljiva z njegovo stranico a . Tedaj je namreč $d/a = \varphi = (1 + \sqrt{5})/2$, kar tudi ni racionalno število. Število φ , ki so ga šele v 19. stoletju poimenovali *zlato razmerje*, je igralo v geometriji in umetnosti pomembno vlogo.

Spregle dati ne smemo matematika in astronomia **Evdoksa iz Knidos** (4. stoletje pred našim štetjem), Platonovega učenca, ki je veliko prispeval k razumevanju razmerij in je bil tako rekoč tik pred odkritjem realnih števil. Njegov dosežek je Evklid vključil v svoje *Elemente*, Richardu Dedekindu (1831-1916) pa je bil navdih za strogo konstrukcijo realnih števil. Evdoks je znal že precej natančno opisati navidezno gibanje Lune, Sonca in planetov z uvedbo enakomerno vrtečih se koncentričnih sfer. S temi je znal pojasniti retrogradno navidezno gibanje nekaterih planetov.

Dela starogrških matematikov so že v antiki veliko komentirali. Komentatorjem se lahko zahvalimo, da se je marsikatero matematično spoznanje ohranilo, čeprav so se nekatera izvirna dela izgubila. V helenističnem obdobju je na področju znanosti zacvetela Aleksandrija z bogato knjižnico. Tam so delovali Eratosten, Evklid, Ptolemaj, Aristarh in drugi matematiki. V kasnejšem obdobju, ki sega že v naše štetje, ko je Egipt že bil del Rimskega cesarstva, so v Aleksandriji živeli bolj ali manj pomembni matematiki, na primer Ptolemaj (2. stoletje), Diofant (3. stoletje), Teon (4. stoletje), Papos (4. stole-

tje) in prva znana matematičarka, Hipatija (4./5. stoletje), Teonova hči.

Diofant se je zapisal v zgodovino matematike s svojim delom *Aritmetika*, ki naj bi obsegala 13 knjig. To delo v bistvu predstavlja začetek algebre s teorijo števil. Diofant je kot prvi vpeljal simbole, ki so sicer bolj kratice, za neznanko in njihove potence, za enakost in poseben znak, ki ustreza današnjemu znaku za minus. Računal je tudi z negativnimi eksponenti. Ukvarjal se izključno z racionalnimi števili, najraje z naravnimi. Reševal je, kot bi danes rekli, algebrske enačbe s celimi koeficienti. Rešitve je iskal samo med racionalnimi števili. Takim enačbam v sodobni matematiki njemu v čast pravimo *diofantske enačbe*.

Diofantova *Aritmetika* je bila prevedena v latinščino. Zgodilo se je, da jo je študiral tudi Pierre de Fermat (1601-1665). Ko je prišel okoli leta 1637 do mesta, kjer Diofant trdi, da je vsota kvadratov dveh naravnih števil lahko kvadrat nekega naravnega števila, je na rob knjige zapisal pripombo, da pa vsota kubov dveh naravnih števil ne more nikoli biti kub naravnega števila, prav tako ne vsota bikvadratov, nasploh ne vsota dveh potenc z naravnim eksponentom, ki je večji od 2. Fermat je navedel, da ima za to sicer dokaz, ki pa ga zaradi preozkega roba ne more zapisati. Iskanje dokaza Fermatove trditve je zaposlovalo matematike dobrih 350 let. Zapleten dokaz, ki ga verjetno razume le malo matematikov, je našel Andrew Wiles leta 1993.

Papos, znan po svojem delu *Zbirka*, je že obvladal izračun površin in prostornin rotacijskih ploskev in teles. Po njem se imenuje tudi *Paposova konfiguracija*, to je sistem 9 točk in 9 premic v ravnini z lastnostma: skozi vsako točko potekajo 3 premice in na vsaki premici ležijo 3 točke.

Medicina starih Grkov je imela močan vpliv do srednjega veka. Njihove predstave o ustroju in delovanju človeškega telesa so z današnje perspektive neustrezne. Z opazovanjem in izkušnjami Egipčanov pa so

vseeno uspeli lajšati trpljenje bolnikov. Do danes se je v osnovnih potezah ohranila Hipokratova prisega, kjer se zdravnik obvezuje, da bo svoje življenje posvetil v prid človečnosti in mu bo največja skrb ozdravitev svojih bolnikov. **Hipokrat s Kosa** (460-375 pred našim štetjem) kot *oče medicine* simbolizira načela medicinske etike. Od leta 1948 je modernizirana Hipokratova (Ženevska) prisega obvezni del obreda pri sprejemu študentov medicine med zdravnike.

Ne smemo pozabiti, da je osnovna opredelitev starogrških razumnikov bila filozofija. Njihovi pogledi na življenje kot celoto so pomembno vplivali na razvoj sodobne filozofije. Večina pregledov znanosti pri starih Grkih govori predvsem o tej sestavini. Naravoslovje je bilo za starogrške filozofe manj pomembno, nekateri (na primer Platon) so naravoslovna spoznanja uvrščali med manj

pomembna (celo nižja) znanja. Kljub temu pa so se mnogi razumniki tistega časa (na primer Aristotel) ukvarjali tudi z botaniko in zoologijo, etiko, politiko, retoriko, poetiko in ekonomijo, torej vedami, ki so bile bolj uporabne vrste.

Opredelitev vpliva starogrške filozofije na sodobne filozofske tokove pa leži daleč zunaj mojega dosega.

Zahvaljujem se Nadi in Marku Razpet za pomoč pri pisanju tega prispevka.

Literatura:

- A. Likar, 2019: Prelomi v razvoju fizike. Ljubljana: DMFA.*
I. Newton, 1999: The Principia. New translation by I. Bernard Cohen and Anne Whitman. University of California Press.
J. Strnad, 2003: Razvoj fizike. Ljubljana: Državna založba Slovenije.
Wikipedia.

Medicina • Razmišljanje o smrti in pravici do dostojanstvenega umiranja

Razmišljanje o smrti in pravici do dostojanstvenega umiranja

Smrt v religiji in filozofiji, pravica do dostojanstvenega življenja in umiranja vseh

Katja Vörös



»Prah si in v prah se povrneš.«

Vir: https://www.google.com/search?q=death+ashes&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjgJ8nlvrjeAhUGIywKHUJvBfAQ_AUIDigB&biw=1366&bih=626#imgrc=c3Tbpbq8cX5iEM:

Smrt, beseda, ki jo je že težko izgovoriti, kaj šele razmišljati o njej. Navsezadnje je tudi družba naravnana tako, da se ji želi čim bolj oddaljiti, jo postaviti na stranski tir, zapakirati v škatlo, upajoč, da bi to škatlo bilo treba čim manjkrat odpreti. Je sploh še katera beseda, ki požene takšen strah in trepet v kosti? Zakaj je že samo razmišljanje in razpravljanje o smrti v družbi tako »čudaško« in nesprejemljivo? Zakaj nas tako prizadene? Kako se spopasti z ljudmi, ki umirajo? Prebiranje knjige *Odprto srce*, ki je delo zdravnice Urške Lunder, mi je pomagalo odgovoriti na marsikatero od zastavljenih vprašanj. Zares, ta knjiga je pravi dokaz, da sta lepa beseda in iskren odnos ključnega pomena pri navezovanju stika z bolnikom. Lahko je v pouk vsem mladim študentkam in študentom medicine, ki velikokrat še ne premorejo tolikšne empatije in občutka za sočloveka. Vse prevečkrat se namreč zaradi ugleda, ki ga zdravniški poklic uživa v družbi, za študij medicine odločajo dijakinje in dijaki, ki s svojimi učnimi sposobnostmi sicer ustrezajo zahtevam za vpis na fakulteto, pa vendarle nimajo komunikacijskih veščin, ki so nujne za dobro oskrbo bolnika. Velikokrat namreč slišimo ljudi pripovedovati o nespoštljivem odnosu, ki so ga bili deležni s strani zdravnika/zdravnice, o tem, da jih ta sicer posluša, pa vendar ne sliši. Posledično tudi zdravljenje ne more biti učinkovito. Bolnike je treba dojemati kot celoto, se znati z njimi pogovoriti, jih ne obsojati, temveč s slehernim izmed njih navezati stik, saj nam bodo le tako lahko zaupali. Hladen in nespoštljiv odnos ne vodita nikamor, mečeta zgolj slabo luč na zdravniški poklic in sejeta razočaranje med bolniki. Hkrati sem razmišljala še o beguncih in pravici do dostojanstvenega življenja in umiranja vseh ljudi in ne zgolj peščice, ki plete mrežo življenja po lastni volji.

Že davnega leta 2000 pred našim štetjem so ljudje na široko razmišljali o smrti. To je očitno tudi v sumerski epski pesnitvi, *Epu*

o Gilgamešu, kjer se Gilgameš, glavni junak, ki žaluje za svojim umrlim prijateljem Engidujem, sprašuje:

*Prijatelj, ki ga ljubim, postal je zemlja,
Engidu, moj prijatelj,
postal je kakor ilo zemlje!
Mar se ne bom tudi jaz moral nekoč umiriti
ter ne bom nikoli več vstal?*

*Zadela ga je usoda vseh ljudi,
zato me je postalo strah smrti in begam po divjini,
Engidujeva usoda me grozno teži;
prijatelj, ki ga ljubim, postal je prah,
moj prijatelj Engidu je postal kakor blato
in prst.*

Gilgameš je občutil izgubo bližnjega. Izgubo prijatelja, ki ga je imel rad, ki ga je ljubil. Od njega ni ostalo nič več kot material, material, ki se je slej ko prej pomešal z zemljo in ga več ni bilo mogoče prepoznati. Čudovita oseba je postala le še prah. »Zares, prah si in v prah se povrneš,« pravi *Stara zaveza Biblije*. Gilgameš pravilno razmišlja, da je njegovega prijatelja zadela usoda, ki je neizbežna in ki čaka slehernega izmed nas, lahko za prvim ali za desetim vogalom. Ključno je, da nihče ne ve, kdaj si ga bo ta usoda izbrala, da ga ponese drugam, lahko morebiti med dišeče vrtove ali v vročinski pekel, toda skupno vsem je, in to je tista edina gotovost, da nas bo ujela vse. Izguba ljubljenega s seboj prinese ogromno žalosti, jeze in potok solz. Tako kot mi se tudi on razočarano sprašuje, če je to to? Je smrt nepreklicni konec? Je to res vse, kar bomo doživeli? Zaveda se, da se smrti ne more izogniti nihče. V smrti smo si vsi enaki, je naš skupni imenovalec, ne glede na izvor, bogastvo, izkušnje. Konec je enak za vse. Toda tako kot Gilgameš se tudi mi ne moremo sprijazniti z njo, se je bojimo in se ji skušamo na vse pretege izogniti. A kaj, ko je izogib kljub vsem naporom nemogoč. Danes medicina zmore ogromno, reši lahko marsikatero že navidez izgubljeno življenje,

toda ko nastopi absolutna smrt, takrat tudi ona odpove. Težko je sprejeti dejstvo, da se kljub vsemu garanju v času življenja, kljub vsem izkušnjam in doživetjem, vsak človek po smrti spremeni v prah, pomeša z blatom.

V nadaljevanju epa tudi daljni božanski sodnik Utnapištim razmišlja podobno:

Neizbežna je bridka smrt;

Mar sploh kdaj gradimo hišo na vekomaj?

Mar za vekomaj sklepamo pogodbe?

Mar si bratje za vekomaj delijo imetje?

Mar trajajo prepiri v deželi za vekomaj?

Mar reka za vekomaj narašča in povzroča poplavo?

Že od začetka sveta ni stalnosti in je ni.

Speči in mrtvi – kako podobna sta si med seboj.

Glede na znanstvene dokaze, ki jih imamo, ni nič večno. Smrt je povsod okoli nas. Umiramo vsi, ne zgolj ljudje, tudi rastline ovenijo, živali poginejo in ne nazadnje tudi materija ni večna. Tako stol z leti postaja krhkejši in se zlomi, zato ga je treba zavreči, saj svoje vloge več ne bo mogel opravljati. Ta stari in nefunkcionalni stol bo nadomestil nov stol, ki ga bomo kupili. Tudi hiša z leti več ne more kljubovati ostrim vremenskim razmeram, zato jo je treba obnoviti ali podreti in zamenjati z novo. Zakon, pri katerem je sicer nekoč še veljalo: »Dokler naju smrt ne loči,« postaja zgolj nekajletni, nato pa sledi ločitev. Podobno deluje življenje. Ljudje se rodimo, sledi brezskrbno otroštvo, nato mladost z najstniškimi problemi, odrasla, delovna doba in na koncu starost, obdobje številnih zdravstvenih težav in ko nastopi ura, pride do biološke smrti. Zemeljsko življenje za to osebo se konča, toda hkrati se rodijo spet novi ljudje in življenje bo teklo naprej. Zakaj se je torej tako težko sprijazniti s popolnoma normalnim življenjskim krogom?

Mogoče zato, ker ljudje ne maramo neznanega, kar smrt zagotovo je, saj o njej vemo izredno malo. S podaljševanjem življenjske

dobe, z zdravili in s previdnim življenjem se skušamo izogniti poti v neznano, saj ne nazadnje niti ne vemo, če to neznano sploh obstaja. Toda, če ničesar več ni, a ima potem življenje sploh kakšen smisel? A je vredno vztrajati v trpljenju, če pa je to vse, kar imamo? Če ničesar več ni?

Medtem ko je pri starejši generaciji prisoten predvsem strah pred smrtjo samo, je pri ljudeh, ki so, vsaj biološko, daleč stran od »konca«, strah predvsem pred bolečim umiranjem, počasnim propadanjem človeškega telesa, ki je nekoč bilo krepko, mladostno, napeto, zdaj pa postaja z vsakim dnem bolj krhko, nagubano, staro, razpadajoče.

Ker se s kruto »Resnico« človek nikakor ne more sprijazniti, so se razvile razne religije, ki ga tolažijo, da vse vendarle ni zgolj črno in belo. Religije so tiste, ki smrt dojemajo kot začetek novega življenja. Zemeljsko življenje bi naj bilo tako zgolj priprava na posmrtno življenje, ki je veliko lepše, brez skrbi in naporov, brez trpljenja. Takšne iluzije se veliko ljudi z veseljem oklepa. Kdo pa si ne bi želel živeti tam, kjer se cedita med in vino, kjer vladata mir in ljubezen, vrednote, ki jih v zemeljskem življenju ne moremo doseči, lahko se jim zgolj približamo. Veliko ljudi, sploh pa tisti, ki so z eno nogo že v grobu, najdejo tolažbo prav v religiji, medtem ko se poslavljajo od življenja kot takega. Tako krščanstvo dojema posmrtno življenje kot nesmrtnost v peklu ali nebesih. Resničnosti takšnih idealiziranih predstav ne moremo podpreti z dokazi, zato o njih govorimo kot o iluzijah, čeprav jih ne moremo z zagotovostjo niti ovreči. Človek lahko o tem zgolj razmišlja in se na koncu, na podlagi lastnega razmisleka, odloči, kaj je resnično in kaj plod domišljije. Kaj pa je prava, absolutna resnica, bomo spoznali šele, ko se bomo z njo srečali iz oči v oči.

Glavni čar religije je v tem, da ponuja »nemogoče«, to je, večno življenje. Tako religiozni človek Bogu v življenju ne nameni pretirano veliko časa, je pa Bog zagotovo prvi na seznamu, ko se približa neizogibna smrt.

V njem namreč človek vidi poroka nesmrtnosti, upanja, tolažbe, rešitve. Marsikdo sicer najde luč na koncu temnega tunela v religiji, pa vendar je kar precej ljudi, ki na vero pomislijo šele v terminalni fazi življenja, »ko so že skoraj pod zemljo«. Seveda, takrat je strah največji in zato se je treba oklepiti upanja. Upanja, da nekaj pa vendarle še sledi po smrti. Nekaj mora biti! Ne more biti smrt konec vsega, ne sme biti! Tako svet ne deluje! To so misli, ki zagotovo švigajo po glavi, ko si obsojen na smrt. Čeprav smrt lahko pomeni nepreklicni konec, nas vera uči, da ni resnično zgolj to, kar znamo razumeti. »Jaz sem vstajenje in življenje. Kdor vame veruje, bo živel, tudi če umrje,« pravi Jezus, zato vse bolj kaže, da je edina svetla točka, ki bi nas lahko popeljala iz teme, na katero pomislimo ob smrti, vera. »Ob smrti nam kaj dosti ne pomagajo ne cvetlice, ne žalni govori. Ne pomaga še tako lep obred. Tukaj pomaga le vera,« je dejal duhovnik Janez Zupanc. Na žalost je precej ljudi, ki se s stisko umiranja srečujejo precej časa, veliko je ljudi, ki na bolniški postelji zgolj še čakajo na smrt, ker jim ni več pomoči, in tukaj ima pomembno vlogo paliativna oskrba.

Zdravnica Urška Lunder se je v svoji knjigi *Odprto srce* odkrila dotaknila tematike umiranja. Njena bolnica Bojana je o umiranju dejala: »Zdaj odpade vse nerabno. Pogovarjaš se samo še o tistem, kar je vredno. Ceniš samo iskrenost in pristnost.« Tako je iz prve roke ponazorila, kakšni so občutki o umiranju, kakšni so občutki, ko si že z eno nogo v grobu in ko si priznaš, da ti ni več pomoči in da te ne bo rešil več noben čudež. Takrat je pomembno zgolj to, kako preživeti tistih zadnjih nekaj dni, ur, minut. Takrat si človek želi le mirnega spokoja v družbi najbližjih in v družbi ljudi, ki jih ima rad. Takrat si človek zares ne želi biti sam in gospa Lunder je bila tista, ki je vsakemu umirajočemu stala ob strani in ga, če je le bilo možno, pospremila na zadnjo pot. Navdušila me je predvsem resnična pripoved o gospe Nataši in njeni družini. Kako pogu-

mno je moža Sergeja vzela iz bolnišnice in mu omogočila mirno in spokojno umiranje v krogu najdražjih. Ob poslušanju njegove najljubše opere *Don Pasquale*, obujanju lepih spominov in pripetljajev in po posnetku še zadnje skupne družinske fotografije je izdahnil. Družina pa je nato, kljub žalosti in s solzami v očeh, s šampanjcem nazdravila Sergeju in vsem lepim trenutkom, ki so jih skupaj doživeli. Kot da to ne bi bila že dovolj kruta usoda za ubogo ženo, pa je družino prizadela še smrt hčerke Taje, ki se je vrsto let spopadala s kruto boleznijo, jo večkrat premagala, ohranila pozitivno energijo, bila optimistična, toda na koncu je vendarle omagala. Tako je mati v treh letih izgubila moža in še hčerko. Zagotovo ni hujše bolečine za mater kot smrt lastnega otroka, otroka, ki ga je nosila pod srcem. Toda gospa je svojo usodo sprejela in postala občudovanja vredna zaradi hrabrega doživljanja smrti svojih dveh najbližnjih. Zdravnica Urška Lunder opiše tudi primer, kako so umirajočega gospoda v bolnišnici še bolj vznemirjali, namesto da bi mu dali zdravila za lajšanje bolečin. Pustili so ga čakati dve uri, ga privezali za roki, da je vpil, udarjal z rokami in nogami ob posteljo, dokler ni popolnoma utrujen obnemogel in po nekaj urah izdihnil. Imel je pravico do dostojanstvenega umiranja, lahko bi umrl mirno, v krogu družine, pa vendarle je ubogi gospod bil čisto na koncu svoje poti privezan na posteljo in se mučil. »Z dobro paliativno oskrbo je običajno možen miren in udoben prehod,« pravi avtorica knjige. Večkrat je treba razmisliti, ali je vredno podaljševati življenje umirajočega za vsako ceno. Navdušilo me je, kako se je zdravnica posvetila slehernemu bolniku in mu skušala omogočiti dostojanstveno umiranje. Hkrati v sami pripovedi poudarja pomen učinkovite komunikacije zdravnikov s svojci umrlega. Ta mora biti čimbolj človeška in empatična.

Po starogrškem filozofu Platonu je smrt ločitev duše od telesa. Smrt kot taka se dotika zgolj telesa, tistega, kar lahko primemo v

roke, občutimo, vidimo, medtem ko tudi po smrti duša še vedno živi, je nesmrtna. Toda da ima človek dušo, je spet nekaj, v kar lahko verjamemo, ni pa znanstvenih dokazov, ki bi to trditev podprli. Po Platonu tako človek »Resnico« spozna šele, ko se duša osvobodí telesa. Ker ljudje po resnici hrepenimo, bi si torej tako kot on smrti morali želeči vse svoje življenje. Za njega je človeško telo ječa za dušo, zato v življenju prave »Resnice« ne moremo spoznati. Takšne opredelitve se oklepa tudi marsikatera religija.

Seneca, rimski filozof, pa je dejal: »*Misli ves čas na smrt, da bi premagal tesnobo smrti, kajti tistega, kar nam je domače in blizu, se več ne bojimo.*« Toda stalna obremenjenost s smrtjo v današnji družbi ne bi bila dobro sprejeta. Takšnega človeka bi bržkone imeli za nesrečnega, depresivnega človeka s samomorilskimi nagnjenji. To pa zgolj zato, ker se družba, kljub svoji modrosti, ni naučila sprejemati smrti kot nekaj normalnega, vsakdanjega. Nemški filozof Simmel je izogibanje pogovoru o smrti primerjal z ladjo, na kateri so po-

tniki, ki bežijo v nasprotno smer, kot plove ladja. To pa je zgolj navidezno bežanje od cilja, h kateremu plujemo, saj bo ladja v vsakem primeru prispela do obale. O smrti mogoče sicer res razmišljamo, pa vendarle le potihó, za sebe, le redkokdó si upa svoje razmišljanje povedati naglas, zaupati širšemu krogu ljudi, razpravljati o smrti, kajti kljub temu, da je ta normalni zaključek (zemeljskega) življenja, še vedno velja za tabu temo. Četudi jo odrivamo stran, smo ji iz dneva v dan vedno bližje in strah pred njo, neznanó »pošastjó«, za katero nihče ne ve, kam nas bo odpeljala, postaja iz dneva v dan večji.

Kljub velikemu napredku znanosti grožnja smrti še vedno ostaja. Pa naj si bo to, ko ta nastopi »pravšnji čas« ali ko kruta bolezen ali nesreča vzame življenje. Vse to je del sveta, v katerem živimo, in glede na to, da je smrt, ki nastopi kot posledica starosti ali »starostnih bolezni«, nekaj, kar moramo sprejeti, nekaj, kar je nenazadnje za družbo celo koristno, saj če bi vsi živeli v neskončnost, bi zagotovo ne bilo za vse dovolj

Strah pred smrtjo, neznanó »pošastjó«.

Vir: https://www.google.com/search?biw=1366&bih=626&tbm=isch&sa=1&ei=1Z3dW_vPH4vasAej3qSoBg&q=death&og=death&gs_l=img.3..0i67k112j0l7j0i67k1.21335.22132.0.22646.5.4.0.0.0.171.515.1j3.4.0....0...1c.1.64.img.2.2.312...0i7i30k1j0i30k1.0.Lgri9imb18k#imgrc=GVD69TLH85Qj9M:



hrane, ne pijače, ne bivanjskih prostorov in nenazadnje bi se tudi zaradi neravnotežja med delovno aktivnim prebivalstvom in upokojenci, ki bi jih v tem primeru bilo neprimerljivo več, zrušila gospodarstvo in celoten družbeno-politični sistem. Toda tako poimenovana »prezgodnja smrt« se družbi zdi nepoštena, krivična. To pa je področje, ki ga moramo izboljšati, na primer s cepljenjem, z zdravili, s terapijo in kot zdravnik predvsem z verodostojnim opravljanjem zdravniškega poklica. Ljudje namreč zdravnike prepogosto dojemajo kot večvredne ljudi, kot božanstva, ki bi morala imeti odgovore na vsa vprašanja in rešitve za vse težave. Toda zdravniški poklic je tako kot ostali poklici. Opravljajo ga ljudje. Ljudje, ki so zmožni napak. Zato pa se je pri opravljanju zdravniškega poklica treba stalno izobraževati in nenehno razmišljati.

Imamo pa ljudje zagotovo dvojna merila, ko govorimo o smrti. Medtem ko se nam zdi smrt bližnjega, nekoga, ki ga poznamo, nekoga, ki je »takšen«, kot smo mi, težko sprejemljiva, ljudje zamižijo ali pogledajo stran, ko mediji poročajo o vojni na Bližnjem vzhodu, o smrti več tisoč beguncev, kot da je to »klasika« in tega ne moremo spremeniti. No, redkokdaj se sploh zgodi, da mediji uvrstijo množični pokol na Bližnjem vzhodu ali v Afriki na naslovnico, medtem ko je umor enega človeka v Združenih državah Amerike večkrat precej odmevna novica. Nenazadnje jih je veliko mnenja, da kar se dogaja s »tretjerazrednimi ljudmi«, ni naša odgovornost in se nam s tem ni treba ukvarjati, ker je daleč stran od nas. Le redko kdo pomisli na več tisoč nič krivih civilistov, ubitih v državljanski vojni v Siriji. Povrh vsega pa še ljudi, ki so potrebni pomoči, ljudi, ki so zbežali iz držav, kjer jih zvoki strojníc in bomb vsakodnevno opominjajo, da zjutraj, ko se bodo zbudili, morda več ne bodo med živimi, brez kančka empatije odklanjamo in jih prepuščamo samim sebi. Ti ljudje niso sami krivi, da se je v njihovi državi razplamtela vojna, zakaj

bi torej bili primorani še naprej vztrajati in živeti na nevarnih, nič kaj zapeljivih območjih. Tisti, ki na srečo še nismo bili priča opisanim razmeram, si ne moremo predstavljati, kaj vse so morali pretrpeti begunci, ki prihajajo iz Sirije in Iraka. Ne moremo si predstavljati, kako je, ko moraš v trgovino, da kupiš hrano za svojo družino, in veš, da je mogoče to zadnjič, da si jih videl. Veš, da se mogoče ne boš vrnil živ iz trgovine, da se mogoče tvoji otroci iz šole ne bodo vrnil živ in zdravi. Zares veseli smo lahko, da živimo v državi, kjer se nam s podobnimi problemi ni treba soočati, v državi, kjer sta brezplačno šolanje in zdravstvo nekaj samoumevnega, toda slej ko prej bo nastopil čas, ko bomo tudi mi potrebovali pomoč, in le upamo lahko, da nas bo takrat kdo sprejel z odprtimi rokami, kot so ljudi, ki so bežali z Balkana v času vojne, še pred nedavnim sprejemali v Argentini, Avstraliji in Kanadi.

Vsi ljudje smo si enakovredni in kot taki imamo vsi, brez vsake izjeme, pravico do dostojanstvenega življenja in dostojanstvenega umiranja.

Življenje je uganka, ena sama velika uganka, in takšna je tudi smrt. Ta lahko pomeni začetek novega življenja, hkrati pa obstaja verjetnost, da je smrt čisti, nepovratni konec. Nihče ne more zagotovo predvideti, kaj nam bo prinesla, možnih je več scenarijev. Lahko pa jo sprejmemo kot nekaj naravnega in premagamo strah pred njo, kajti zaradi našega strahu ne živimo prav zares, ampak raje v »zavetju« pred nečim strašnim, nečim, kar bi lahko vodilo v smrt. Tako se izogibamo početi tisto, kar imamo zares radi, ker nas je strah, da bi se lahko končalo tragično. Zato nikoli zares ne uživamo, ampak se smrti, ne zgolj v pogovorih, temveč tudi v dejanjih, izogibamo. Tako je naše življenje pravzaprav izmikanje smrti in ne resnično življenje. Prav tako menim, da je treba pretehtati, kdaj je čas, da se poslovimo od svojcev, kdaj je čas, da pustimo bližnjemu, da dostojanstveno umre in ga osvobodimo trpljenja. Veliko ljudi si namreč želi smrt

dočakati v krogu najbližjih in ne v bolnišnici, kjer bi bili obdani z aparati, ki bi jih ohranjali pri življenju. Takrat je treba uporabiti »zdravo kmečko pamet« in upoštevati željo umirajočih. Tudi zdravniki, prav tako kot zdravilci, pa morajo uporabljati primerno komunikacijo z umirajočimi in jim biti na razpolago, ko jih ti potrebujejo. Hkrati je prav, da si priznamo, da smo si vsi ljudje ne glede na izvor, barvo kože, bogastvo in spolno usmerjenost enaki. In prav vsi imamo pravico do dostojanstvenega življenja in umiranja, zato je žalostno spremljati, koliko sovraštva do drugačnih premore naš svet. Kako hudo je videti, da se nam smilijo ljudje v Parizu, ki so bili žrtve terorističnega napada, ne pa tudi lačni otroci v Afriki, ki umirajo vsak dan, ali pa ljudje v Siriji, Iraku. Sram me je živeti v svetu, ki ne premore ljubezni do vseh ljudi. V svetu, v katerem živi elitna skupina prebivalstva, ki ima vse, pa še vedno ni zadovoljna ter si hkrati zatiska oči pred svetom, kjer vladajo lakota, revščina, vsakodnevne vojne in kjer se ljudje namesto nekajkrat na leto s smrtjo srečajo

vsak dan, in to večkrat. Mi pa se v blišču, v katerem živimo, ne počutimo dolžni pomagati, temveč se raje ukvarjamo s tem, ali bomo kupili mobilni telefon znamke Samsung ali Nokia. Žalostno. Zares žalostno.

Zahvala

Iskreno bi se zahvalila mentorici, prof. dr. Zvonki Zupanič Slavec, dr. med, da me je spodbudila k pisanju članka in mi bila pripravljena pomagati s svojimi nasveti in predlogi.

Literatura;

Ep o Gilgamešu, 1963. Ljubljana: Mladinska knjiga.
Kirn, A.: Smrt v filozofskih podobah. Pridobljeno 31. 8. 2018 s <https://www.dlib.si/stream/URN:NBN:SI:doc-FRM7C1MN/369fca42-1707-4e27-b5a2-9b5ecc6ebf38/> PDF.

Lunder, U., 2011: Odprto srce: izkušnje in spoznanja ob umiranju in smrti. Ljubljana: Mladinska knjiga.

Zupanec, J.: Preseči smrt. Pridobljeno 31. 8. 2018.



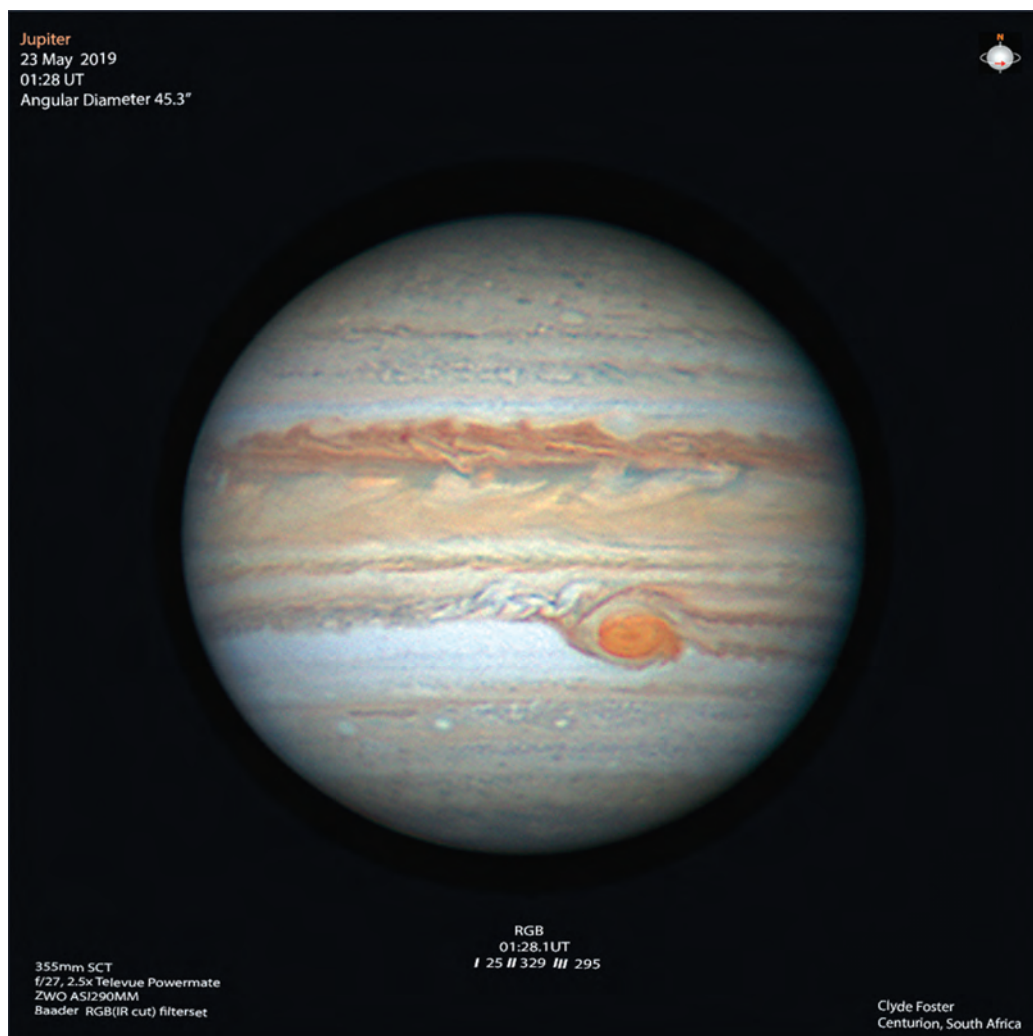
Katja Vörös je študentka drugega letnika Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, rojena leta 1998 na levem bregu reke Mure v Prekmurju. V prostem času se navdušuje nad plesom, športom in glasbo. Obožuje adrenalin, raziskovanje in potovanja v neznane dežele.

Bo Jupitrova velika rdeča pega izginila?

Mirko Kokole

Jupiter, največji planet našega Osončja, je dosegel 10. junija opozicijo, to je lego, ko se nahaja natanko na drugi strani neba kot Sonce. To je tudi čas, ko ga najlažje opazujemo, saj je nad obzorjem celo noč. Od nas je oddaljen 4,4 astronomske enote in je navidezno velik 44,6 ločne sekunde. Zelo je svetel. Njegova magnituda je $-2,5$ in ga zato na nebu ne moremo zgrešiti. Jupiter je tudi

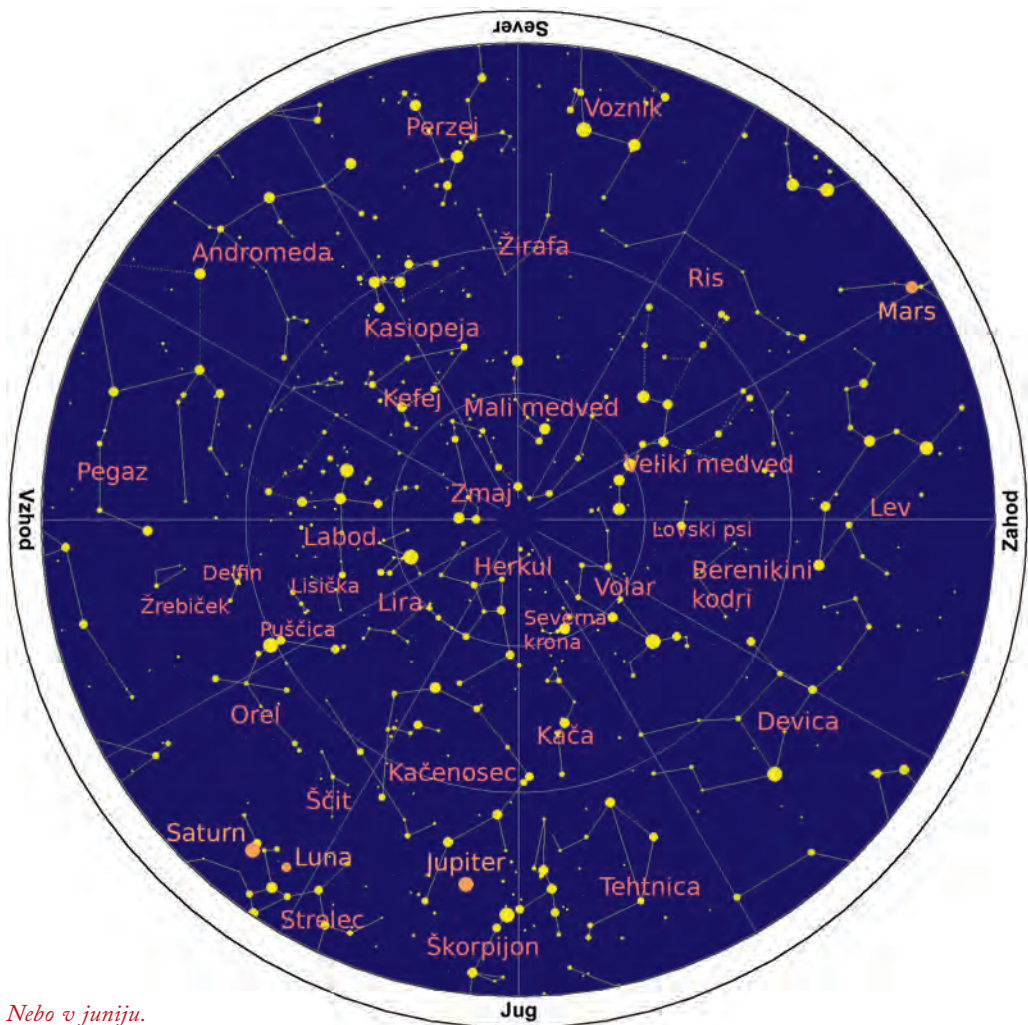
Posnetek Jupitra, ki ga je skozi amaterski teleskop s premerom 350 milimetrov posnel Clyde Foster iz Južne Afrike. Na sliki lepo vidimo curek snovi, ki v obliki srpa obkroža veliko rdečo pego. To je zadnja faza pojavra, ki se je začel letos pomladi ponavljati drug za drugim. Astronomi so s pomočjo vesoljske sonde Juno kasneje potrdili, da snov iz velike rdeče pege dejansko prebaja v okoliski ekvatorialni pas. Ali to pomeni, da bo velika rdeča pega počasi izginila, za zdaj še ni znano.



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.

Da ima Jupiter izjemno razgibano in zanimivo ozračje, je znano vsakemu opazovalcu nočnega neba. Vsakdo pozna tudi ekvatorialne pasove različnih barv ter veliko rdečo pego. Velika rdeča pega je orjaški anticiclon,

ki se nahaja na Jupitrovi južni polobli. Vemo, da na Jupitru obstaja že vsaj tristo let. Med prvimi sta jo opazila že Galilei leta 1610 in Cassini okoli leta 1665. Snovi v veliki rdeči pegi se vrtijo v obratni smeri urinega kazalca, vetrovi v njej pa dosežejo hitrosti tudi do 680 kilometrov na uro. Prvi vzrok njene dolgoživosti je njena izjemna velikost. Ko je bila največja, bi vanjo lahko postavili kar tri cele Zemlje. Danes je nekoliko manjša in bi vanjo lahko postavili le



*Nebo v juniju.
Datum: 15. 7. 2019.
Čas: 22:00.
Kraj: Ljubljana.*

1,2 Zemlje. Drugi vzrok za dolgoživost je, da Jupiter nima trdnega površja, na katerem bi se lahko sprostila energija, nabrana v vrtincu. Rdeča barva pege pa je posledica dviganja snovi iz globljih predelov Jupitrovega ozračja.

Velika rdeča pega je v zadnjih mesecih pritegnila veliko pozornost tako poklicnih kot tudi amaterskih astronomov. V pomladanskih mesecih so namreč opazili, da se na njej zelo pogosto pojavljajo nenavadno hitre spremembe, ki morda napovedujejo, da bo velika rdeča pega počasi razpadla. Da bomo bolje razumeli posebnost pojava, moremo najprej povedati, da vrtinci ohranjajo svojo identiteto. To pomeni, da se snov, ki je v vrtincu, ne meša z okoliško snovjo. Astronomi so opazili, da se na veliki rdeči pegi pojavi najprej izboklina, ki se raztegne v curek snovi in se nato poveže s snovjo v južnem ekvatorialnem pasu. Najnovejše raziskave so tudi potrdile, da snov iz velike

rdeče pege tudi resnično izteka. Ta pojav ni popolnoma nov in je bil astronomom znan že prej. Bolj nenavadno je, da se sedaj pojav redno ponavlja drug za drugim. Kaj to pomeni za veliko rdečo pego, sedaj še ni jasno. Morda bo počasi izginila ali pa je to le ena od normalnih obdobij njenega življenja.

Vsekakor je dogajanje na Jupitru sedaj še posebej zanimivo in tudi če nimamo dovolj velikega teleskopa, da bi lahko sami opazovali veliko rdečo pego, Jupiter kljub vsemu poiščimo na nočnem nebu. Trenutno ga najdemo v ozvezdju Kačenosca, ki je v nočnih urah nad južnim obzorjem. Ne bomo ga zgrešili, saj je najsvetlejši objekt na nebu.

Izšla je monografija zdravnice, zgodovinarke medicine prof. dr. Zvonke Zupanič Slavec

ZGODOVINA ZDRAVSTVA IN MEDICINE NA SLOVENSKEM

v dveh delih, javnozdravstvenem in kirurškem.

Na skoraj 1000 straneh formata A4 in s približno 2.200 slikovnimi prilogami predstavlja razvoj medicine pri nas.

Tretji, internistični del monografije bo izšel konec leta 2019.

Monografija je na voljo pri založniku Slovenski matici.

Spletna pošta: prodaja@slovenska-matica.si.

Telefon: 01 422 43 40.



KRETA Z ARHEOLOGOM

17. – 26. oktober 2019

Kreta je otok, ki privlači na različne načine - spomladi je raj za ljubitelje rastlin in pohodnike, ki uživajo v osvajanju visokih vrhov ali potepanju po številnih soteskah. Tu lahko svoj raj na Zemlji najdejo številni počitnikarji, nikakor pa se ne moremo izogniti sledovom dolge, pestre in zelo bogate zgodovine, ki priča že o najzgodnejši človeški poselitvi, napredni minojski civilizaciji, ostankih grške in rimske poselitve in pestri paleti narodov, ki so v kasnejših obdobjih tudi na tem otoku pustili svoj pečat. V spremstvu arheologa bomo odkrivali starodavne skrivnosti in jih ponovno obudili v življenje.

Ceno potovanja 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.

