

PANorama



ODDZIAŁU POLSKIEJ AKADEMII NAUK
W OLSZTYNIE I W BIAŁYMSTOKU

Nr 2 (24) 2023

www.panorama.olsztyn.pan.pl



2

Komunikacja maczyno-zarodkowa kluczem do prawidłowego rozwoju wczesnej ciąży
dr hab. Agnieszka Wacławik, prof. PAN

6

Wiązary
prof. dr hab. Tomasz Brzeziński

9

Gojenie urazów skóry: blizna czy bezbliznowa regeneracja
prof. dr hab. n. med. Barbara Gawrońska-Kozak

13

Malarstwo Wioletty Ustyjańczuk



DR HAB. AGNIESZKA WACŁAWIK, PROF. IRZBŹ PAN

Komunikacja matczyno-zarodkowa kluczem do prawidłowego rozwoju wczesnej ciąży

„Dialog” między zarodkami a układem rodzym we wczesnej ciąży to jeden z kluczowych czynników decydujących o powodzeniu ustanowienia i rozwoju ciąży. Krytyczne procesy warunkujące prawidłowy przebieg początku ciąży to tzw. matczyne rozpoznanie ciąży i implantacja zarodka. Istotne jest poznanie tej skomplikowanej sieci interakcji matczyno-zarodkowych. Większość przedstawionych poniżej wyników badań uzyskano na modelu świni domowej. Mimo występowania różnic międzygatunkowych, pewne mechanizmy zachodzące podczas ciąży są uniwersalne dla ssaków i można je odnieść również do człowieka.

POCZĄTEK INTERAKCJI MATCZYNO-ZARODKOWYCH

U świni domowej matczyne rozpoznanie ciąży rozpoczyna się pomiędzy 10. a 13. dniem po zapłodnieniu. Natomiast, w zależności od źródła, podaje się, że implantacja zarodka świni

zachodzi od 14. dnia do 19., a nawet do 25. dnia ciąży. We wczesnej ciąży dochodzi do wzajemnych interakcji pomiędzy zarodkami a macicą i jajnikami w celu podtrzymania syntezy progesteronu w ciałku żółtym oraz przygotowania macicy do zagnieżdżenia zarodków. Podczas tego krytycznego okresu ciąży obserwowana jest najwyższa śmiertelność zarodków u wielu gatunków zwierząt. Przyczyny nieskutecznych implantacji związane są z nieprawidłowym funkcjonowaniem zarodka (np. braku odpowiedniej sygnalizacji zarodkowej lub na skutek czynników genetycznych), jak również z receptywnością macicy, czyli stanem przygotowania macicy do implantacji zarodka.

Proces implantacji zarodków związany jest z przebudową błony śluzowej macicy (endometrium). Rozwój łożyska zależy od odpowiedniego unaczynienia macicy. U ssaków łożyskowych okres wczesnej ciąży charakteryzuje się zwiększoną

czynnością wydzielniczą błony śluzowej macicy samicy, jak również rozwijających się zarodków. Procesy odpowiedzialne za ustanowienie i rozwój wczesnej ciąży stanowią skomplikowaną sieć interakcji maczyno-zarodkowych, w które zaangażowane są liczne mediatory, m.in. hormony, czynniki wzrostu, cytokiny, czynniki transkrypcyjne. Zarówno u zwierząt gospodarskich, jak i u człowieka nie jest jeszcze dokładnie poznana sekwencja zdarzeń na poziomie komórkowym i molekularnym podczas okresu maczynego rozpoznania ciąży oraz implantacji zarodka.

PODWAŻENIE OBOWIĄZUJĄCEGO W BIOLOGII ROZRODU PARADYGMATU O WYŁĄCZNYM LUTEOLITYCZNYM DZIAŁANIU (NIEKORZYSTNYM W CIĄŻY) PROSTAGLANDYNY F2 α

U wielu gatunków ssaków łożyskowych synteza prostaglandyn odgrywa istotną rolę w procesie ustanowienia ciąży, gdyż jej zahamowanie prowadzi do przerwania rozwoju zarodka tuż przed rozpoczęciem implantacji, bez względu na typ łożyska – od nieinwazyjnego u świni i przeżuwaczy do inwazyjnego u gryzoni. We wcześniejszych badaniach wykazałam ważną rolę prostaglandyny E2 (PGE2) w ustanowieniu ciąży, zarówno w procesach lokalnych zachodzących w macicy, jak również po dotarciu do jajników. Prostaglandyna E2 może przedłużać funkcjonowanie ciała żółtego, a w szczególności syntezę progesteronu podczas ciąży.

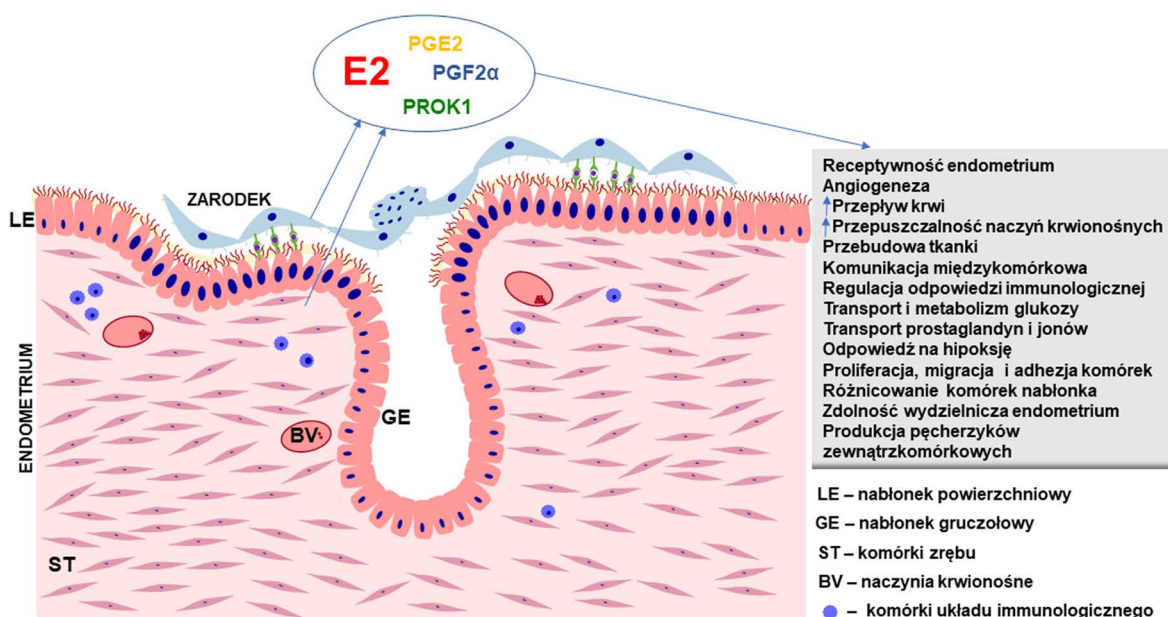
Przeciwną rolę w ciałku żółtym pełni z kolei prostaglandyna F2 α (PGF2 α), która znana jest powszechnie jako czynnik inicjujący proces regresji ciała żółtego w cyklu rujowym/menstruacyjnym. Hormon ten, podawany drogą systemową, może prowadzić do przerwania ciąży. Dotychczasowe poglądy na temat maczynego rozpoznania ciąży u świni dotyczyły głównie mechanizmu ograniczającego przechodzenie luteolitycznej PGF2 α z macicy do ciała żółtego w jajniku pod wpływem estradiolu. Z drugiej strony, w okresie implantacji zarodka u świni, a także u innych gatunków zwierząt i kobiety, zawartość PGF2 α w świetle macicy jest znacząco wyższa niż podczas cyklu rujowego lub menstruacyjnego. Do niedawna uważano, że wiązało się to z mechanizmem ochrony ciała żółtego przed luteolitycznym działaniem PGF2 α . Zgromadzonej w świetle macicy PGF2 α nie przypisywano żadnej roli lub uważano jej obecność podczas wczesnej ciąży wręcz za niepożądaną. Moje wcześniejsze badania wykazały jednak, że synteza PGF2 α w endometrium oraz zarodka świni znacząco wzrasta

w okresie, w którym rozpoczyna się proces implantacji zarodków. Pojawia się więc pytanie, jaka jest rola wydzielanej do światła macicy PGF2 α podczas implantacji zarodka. Uzyskane wyniki wykazały wyższą zawartość białka receptora PGF2 α w błonie śluzowej macicy świni w 15. dniu ciąży w porównaniu z 15. dniem cyklu rujowego. Nasze badania udowodniły także, że obecność zarodka i/lub jego produktów zwiększa ekspresję genu receptora PGF2 α w komórkach endometrium świni *in vitro* oraz *in vivo*.

Przeprowadzone badania świadczą o tym, że PGF2 α działając lokalnie: poprzez swoje receptory zlokalizowane w błonie śluzowej macicy i trofoblastie zarodka, wspiera proces implantacji zarodków i rozwoju wczesnej ciąży. Prostaglandyna F2 α zwiększa ekspresję genów, które potencjalnie zaangażowane są w procesy przebudowy błony śluzowej macicy oraz interakcje pomiędzy macicą a rozwijającymi się zarodkami (Ryc. 1). Ponadto, uzyskane wyniki wykazały, że PGF2 α stymuluje proces rozwoju naczyń krwionośnych (angiogenezy) w endometrium macicy poprzez aktywację szlaku kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK), a także działając na komórki endometrium i trofoblastu zarodka zwiększa ekspresję genów czynników regulujących proces angiogenezy.

Dalsze badania prowadzone nad rolą PGF2 α w zarodkach świni wskazały, że indukuje ona znaczne zmiany w globalnym profilu ekspresji genów trofoblastu. Analizy *in silico* wykazały, że procesami potencjalnie regulowanymi przez PGF2 α są: adhezja i proliferacja komórek, wiązanie białek macierzy zewnątrzkomórkowej, migracja komórek, organizacja cytoskieletu, procesy immunologiczne, homeostaza jonowa oraz metabolizm lipidów. Doświadczenia funkcjonalne *in vitro* potwierdziły, że PGF2 α działając na komórki trofoblastu w okresie wczesnej ciąży stymuluje ich proliferację oraz proces adhezji zachodzący podczas implantacji zarodka.

Z uwagi na zaskakujące wyniki badań, rozszerzono je i zwerfikowano hipotezę o istotnej funkcji PGF2 α w procesach kluczowych dla rozwoju ciąży u gatunków zwierząt posiadających odmienne typy implantacji i łożysk. Typ implantacji zarodka i łożyska u człowieka różni się od typu implantacji u świni domowej. U człowieka implantacja zarodka ma charakter inwazyjny, tzn. komórki trofoblastu przenikają do endometrium. Z kolei u świni występuje łożysko nieinwazyjne, tzn. komórki trofoblastu przylegają do nabłonka powierzchniowego endometrium, nie naruszając jego ciągłości. Badania własne wykazały obecność ekspresji białka receptora prostaglandyny



Ryc. 1. Zmiany na poziomie molekularnym zachodzące w błonie śluzowej macicy (endometrium), pod wpływem głównego sygnału zarodkowego świni (estradiolu) oraz jego mediatorów: prostaglandyny F_{2α} (PGF_{2α}), prostaglandyny E₂ (PGE₂) oraz prokinetycyny 1 (PROK1).

F_{2α} w łożysku ludzkim oraz w linii komórkowej trofoblastu ludzkiego. Ważnym odkryciem jest stwierdzenie, że podobnie jak u świni, PGF_{2α} działając na komórki trofoblastu ludzkiego stymuluje proliferację oraz adhezję komórek do białek macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez aktywację szlaku kinazy aktywowanej mitogenami oraz fosforylację białka kinazy ogniskowo-adhezyjnej (FAK). Ponadto, PGF_{2α} zwiększa ekspresję genu i białka interleukiny 6. Co ciekawe, działając na komórki trofoblastu ludzkiego PGF_{2α} reguluje migrację i inwazyjność komórek przy udziale szlaku wewnątrzkomórkowego mTOR i aktywności metaloproteinazy 9.

Podsumowując, uzyskane wyniki wykazały nową, nieznaną dotąd korzystną rolę PGF_{2α} w regulacjach lokalnych procesów zachodzących w macicy i trofoblaście zarodka podczas wczesnej ciąży, jak również to, że mechanizm jej działania jest uniwersalny i niezależny od typu implantacji (inwazyjna vs. nieinwazyjna).

ROLA PROKINETYCZYNY 1 W REGULACJI PROCESÓW ZAANGAŻOWANYCH W ROZWÓJ ŁOŻYSKA

Prokinetycinę 1 (PROK1) pierwotnie odkryto w układzie pokarmowym jako czynnik regulujący kurczliwość mięśni gładkich przewodu pokarmowego. Wykazano także, że PROK1 wy-

dzielana jest w pobliżu gruczołów dokrewnych, gdzie wykazuje mitogenne właściwości w stosunku do komórek endotelialnych pochodzących z małych naczyń krwionośnych. Badania mojego zespołu dowiodły, że w okresie implantacji i rozwoju łożyska zwiększa się zawartość zarówno transkryptów genu, jak i białka PROK1 oraz jej receptora (PROKR1) w endometrium, a także wzrasta ekspresja genu PROK1 w trofoblaście zarodka świni. Wykazano, że ekspresja PROK1 oraz PROKR1 zwiększa się pod wpływem obecności zarodków oraz wydzielanych przez nie estradiolu i prostaglandyny E₂, a także progesteronu, wydzielanego przez ciało żółte.

Uzyskane wyniki, po raz pierwszy, wykazały, że PROK1 działając przez swój receptor PROKR1 stymuluje angiogenezę zachodzącą w endometrium podczas rozwoju łożyska z udziałem szlaków wewnątrzkomórkowych związanych z MAPK, mTOR, cAMP, PI3K, AKT oraz NFKB. Wykazaliśmy również pośredni wpływ prokinetycyny 1 na angiogenezę przez zwiększenie ekspresji genów i białek czynników stymulujących rozwój naczyń krwionośnych. Dowiedziono, że zarówno w endometrium, jak i w trofoblaście świni PROK1 stymuluje fosforylację kinazy aktywowanej mitogenami i kinazy ogniskowo-adhezyjnej oraz zwiększa ekspresję wybranych genów i białek zaangażowanych w angiogenezę, regulację odpowiedzi immunologicznej, adhezję i inwazyję trofoblastu oraz proliferację komórek.

Analiza tych genów i białek *in silico* pozwoliła zidentyfikować nowe funkcje, w które może być zaangażowana PROK1, m.in. takie jak: kontakt między komórkami, migracja, przyleganie, proliferacja komórek, regulacja inwazyjności trofoblastu, różnicowanie się komórek nabłonka, migracja leukocytów, regulacja odpowiedzi immunologicznej, rozwój naczyń krwionośnych (Ryc. 1).

Wyniki te potwierdzono realizując badania funkcjonalne, dzięki którym wykazano, że w komórkach trofoblastu PROK1, działając przez PROKR1, stymuluje ich proliferację (przez szlaki związane z MAPK, PI3K/AKT/mTOR oraz cAMP) oraz adhezję (przez szlaki związane z MAPK i/lub PI3K/AKT). Prokinetycyna 1 zwiększa także zdolność wydzielniczą błony śluzowej macicy, jak również ekspresję białek uczestniczących w rozwoju receptywności endometrium. Podsumowując, wyniki wykazały po raz pierwszy istotne działanie PROK1 podczas implantacji zarodka i rozwoju łożyska świni.

ESTRADIOL I JEGO ROLA W REGULACJI GENÓW W BŁONIE ŚLUZOWEJ MACICY

Estradiol, który u świni jest głównym sygnałem zarodkowym, inicjuje procesy związane z przedłużeniem czynności wydzielniczej ciałek żółtych, jak również reguluje rozwój receptywności błony śluzowej macicy. Wyniki naszych badań wykazały, że zmiany w transkryptomie (globalnym profilu ekspresji genów) endometrium świni *in vivo* indukowane działaniem sygnału zarodkowego (estradiolu) są istotnie zbliżone do zmian zachodzących w endometrium podczas ciąży. Zbadaliśmy także, czy prostaglandyna E2 (PGE2), której profil sekrecji w endometrium i zarodkach pokrywa się z profilem syntezy estradiolu, również może modulować zakres zmian w transkryptomie endometrium indukowanych działaniem estradiolu. Wykazaliśmy, że działanie samej PGE2 nie wywołuje istotnie statystycznych zmian w globalnym profilu genów endometrium. Natomiast synergistyczne działanie hormonów PGE2 i estradiolu powoduje silniejszy efekt niż działanie samego estradiolu, i bardziej przypomina zmiany w transkryptomie podczas ciąży.

Grupy genów, których ekspresja ulega zmianie w wyniku działania estradiolu oraz estradiolu w połączeniu z PGE2, związane są z wieloma procesami, m.in. proliferacją i adhezją komórek, różnicowaniem komórek nabłonka, regulacją odpowiedzi immunologicznej, przebudową tkanek, metabolizmem węglowodanów i lipidów, homeostazą jonową (w szczególności

wydzielaniem wapnia), odpowiedzią na hipoksję, aktywnością wydzielniczą endometrium oraz aktywacją wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych związanych z MAPK (Ryc. 1).

PODSUMOWANIE

W ostatnim czasie ukazały się prace dotyczące wyników badań nad nokautami genów aromatazy oraz syntazy prostaglandyn (PTGS2) w zarodkach świni, które w pewnym stopniu kwestionują niezbędną rolę estradiolu i PGE2 podczas wczesnego etapu ciąży. Należy jednak podkreślić, że istnieją procesy, które mogłyby przeciwdziałać skutkowi niedoboru syntezy jednego z tych hormonów przez zarodki, np. możliwość syntezy estradiolu przez endometrium czy opisana przeze mnie pętla autoamplifikacji PGE2 w endometrium, powstająca na skutek działania czynników zarodkowych. Zarówno zarodek, jak i endometrium wydzielają w tym samym okresie wiele czynników o podobnej funkcji (czyli wykazujących działanie plejotropowe). Postuluję więc, że w kluczowych procesach dla ustanowienia ciąży istotną rolę odgrywają plejotropowe czynniki zaangażowane w mechanizmy redundancji i kompensacyjne. Dzięki temu rozwój ciąży może być podtrzymany w przypadku zaburzenia funkcji jednego z czynników. Na podstawie wyników badań własnych i innych autorów wnioskuję, że ustanowienie i rozwój wczesnej ciąży powinien być rozpatrywany jako współdziałanie wielu czynników pochodzenia zarodkowego i macicznego, które dodatkowo mogą wzajemnie regulować swoje działanie.

ZNACZENIE UZYSKANYCH WYNIKÓW BADAŃ

Przedstawione wyniki badań pozwalają lepiej zrozumieć procesy zaangażowane w ustanowienie i rozwój ciąży, ale również wyznaczają nowy kierunek badań nad poznaniem sekwencji zdarzeń na poziomie komórkowym i molekularnym podczas newralgicznych etapów ciąży – macicznego rozpoznania ciąży i implantacji zarodków. Uzyskane wyniki badań mogą w przyszłości przyczynić się do opracowania terapii, które będą wspomagały prawidłowy rozwój ciąży.

dr hab. Agnieszka Waćławik, prof. IRZBŻ PAN
Zakład Mechanizmów Działania Hormonów,
Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań
Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie

Badania były finansowane m.in. przez Narodowe Centrum Nauki, granty 2017/27/B/NZ9/03014 i 2012/05/E/NZ9/03493 (kierownik dr hab. A. Waćławik).

Wiązary

Arytmetyka liczb całkowitych to interakcja dwóch działań, dodawania i mnożenia, poprzez doskonale znany związek: rozdzielność mnożenia względem dodawania. Symbolicznie prawa rozdzielności zapisać można formułami:

$$a \times (b + c) = a \times b + a \times c$$

oraz

$$(a + b) \times c = a \times c + b \times c,$$

w których litery zastąpić można dowolnymi liczbami. Na przykład $2 \times (3 + 4) = 2 \times 7 = 14$ oraz $2 \times 3 + 2 \times 4 = 6 + 8 = 14$. W dodawaniu ukryte jest też trzecie działanie arytmetyczne – odejmowanie, które jest po prostu dodawaniem do jednej liczby przeciwności liczby drugiej, na przykład $2 - 3 = 2 + (-3)$ czy $2 - (-5) = 2 + 5$, itp.

Mówimy, że liczby całkowite wraz z dodawaniem, odejmowaniem (i zerem) tworzą *grupę abelową*. Gdy rozszerzymy liczby całkowite do wymiernych (poprzez dołączenie wszystkich ułamków), to możliwa jest czwarta operacja arytmetyczna, dzielenie — z jednym wyjątkiem. Łatwo się przekonać, że reguły rozdzielności nie pozwalają na dzielenie przez zero, bo zawsze $a \times 0 = 0 \times a = 0$, więc nie da się znaleźć takiego b aby $0 \times b = b \times 0 = 1$. Strukturę algebraiczną mającą dwa działania spełniające reguły rozdzielności, takie jak rozdzielność mnożenia względem dodawania, przy czym mnożenie nie musi być przemienne, nazywamy *pierścieniem*.

Przed niespełna dwudziestu laty niemiecki matematyk Wolfgang Rump odkrył, że za rozwiązaniami niezwykle istotnego dla fizyki równania Yanga-Baxtera (zwanego również równaniem warkocza, bo matematycznie opisuje ono splatanie trzech nici lub kosmyków włosów w warkocz, niezależnie od tego, którą z zewnętrznych nici opleciemy jako pierwszą wokół nici środkowej) stoi struktura algebraiczna bardzo podobna do pierścienia, ale spełniająca nieco inną zasadę rozdzielności, która dopuszcza dzielenie przez wszystkie elementy. Innymi słowy mamy do czynienia z dwoma grupami powiązаныmi pewną pozornie dość nieoczywistą regułą. Kilka lat później Ferran

Cedó, Eric Jaspers i Jan Okniński zauważyli, że ta dość nieoczywista reguła ma w istocie równoważne przedstawienie, które bardzo przypomina rozdzielność mnożenia względem dodawania. Jeśli dodawanie i odejmowanie oznaczyć przez \ominus i \oplus , to te reguły rozdzielności przyjmują postać:

$$a \times (b \oplus c) = a \times b \ominus a \oplus a \times c$$

(i analogicznie mnożąc z prawej strony). Rump nadał takiej strukturze algebraicznej nazwę *klamerka*. Tu można zastanowić się chwilę, czy reguła taka występuje w naturze.

Wyobraźmy sobie, że chcemy ułożyć kafle w jeden szereg (np. pokrywając nimi podłogę wąskiego, prostego korytarza) i liczyć będziemy nie kafle, ale ilość linii spoiwa pomiędzy nimi. Położenie jednego kafła wymaga dwóch linii spoiwa (jednej z przodu, jednej z tyłu). Po dołożeniu drugiego kafła otrzymamy trzy linie spoiwa (jedna z przodu, druga z tyłu, a trzecia pomiędzy kablami). Innymi słowy dołożenie dwóch linii spoiwa skutkuje zwiększeniem ilości o jedną. Podobnie np. 16 kafli to 17 linii spoiwa (dwie na końcach, 15 pomiędzy), dodając do nich, powiedzmy, 4 kafle, czyli 5 linii spoiwa, otrzymamy $17 + 5 = 21$ linii spoiwa (bo z dwóch na połączeniu szeregów powstanie jedna — pomiędzy). Odkrywamy więc następującą ogólną regułę dodawania spoiwa: $a \oplus b = a - 1 + b$. Podzielenie rzędu kafli na dwa nie zachowuje ilości linii spoiwa, lecz zwiększa ją o jeden: łącznik zmienia się w dwie krawędzie, z których każda wymaga osobnego spoiwa. Przekłada to się na regułę odejmowania: $a \ominus b = a - b + 1$. Z drugiej strony odjęcie i dodanie nie zmienia ilości krawędzi, bo przy jednej operacji tracimy krawędź, zaś przy drugiej ją odzyskujemy. Innymi słowy, $a \ominus b \oplus c = a - b + c$. Pozostawiamy czytelnikowi sprawdzenie, że pod względem dodawania \oplus mnożenie rozdziela się dokładnie wedle powyższej zasady odkrytej przez Cedó, Jaspersa i Oknińskiego¹.

¹ Czytelnik, który nie ma ochoty na rozwiązywanie tego zadania, znajdzie wskazówkę pokrótce.

Niewinnie z pozoru wyglądające poprawienie prawej strony równości w prawach rozdzielności niesie za sobą poważne konsekwencje. Po pierwsze, jeśli przez 0 oznaczymy element taki, że $a \oplus 0 = a = 0 \oplus a$, dla każdego a (tj. element neutralny dodawania, lub innymi słowy zero), zaś przez 1 oznaczymy analogiczny element dla mnożenia, tj. taki, że $a \times 1 = a = 1 \times a$ (innymi słowy jedynekę), to odkryjemy, że powyższa reguła sprawia, że $0 = 1$. Taka sytuacja nie może mieć miejsca w przypadku pierścieni, jeśli tylko pierścień ma co najmniej dwa elementy. Ponadto nic już nie stoi na przeszkodzie, aby dzielić przez wszystkie elementy, m.in. dlatego właśnie, że $0 = 1$; w rzeczy samej możliwość takiego dzielenia jest kluczowa dla rozwiązywania równania Yanga-Baxtera.

Wobec istnienia dwóch niezwykle podobnych, a jakże różnych struktur algebraicznych powstaje pytanie, czy istnieje taka struktura, która łączy czy też wiąże je ze sobą tak, aby zarówno pierścienie, jak i klamery były jej szczególnymi emanacjami. Struktura taka istnieje i pojawiła się w 2017 roku w pracach autora tego artykułu pod nazwą: *wiązar*.

Pierwszym krokiem na drodze do ujednoczenia klamerki i pierścieni jest uświadomienie sobie, że zamiast mówić o dodawaniu i dzieleniu oddzielnie, można mówić o nich razem, rozumiejąc je wspólnie jako działanie na **trzech** elementach: $a - b + c$. Obserwacji takiej dokonał przed niemal stu laty Heinz Prüfer. Gdy mamy dodawanie i odejmowanie, zawsze możemy napisać powyższą ich kombinację. Co więcej, mając element neutralny dodawania (tzn. 0), możemy zarówno dodawanie, jak i odejmowanie odzyskać, wszak $a + b = a - 0 + b$ zaś $a - b = a - b + 0$. Taką strukturę z działaniem o trzech argumentach (czyli działaniem ternarnym), spełniającym pewne proste warunki, nazywamy *stertą*². Warto zauważyć w tym miejscu, że ternarna kombinacja dodawania z odejmowaniem jest w pewnym sensie bardziej naturalna od samego dodawania czy odejmowania traktowanych osobno. Dodawanie czy odejmowanie liczb całkowitych można ograniczyć do liczb parzystych (bo suma czy różnica dwóch liczb parzystych jest liczbą parzystą), ale nie do liczb nieparzystych, bo suma (różnica) dwóch liczb nieparzystych jest liczbą parzystą. Gdy jednak rozważymy ternarną kombinację dodawania i mnożenia, kombinacja taka liczb parzystych jest parzysta, a nieparzystych nieparzysta; działanie ternarne ogranicza się więc zarówno do parzystych, jak i nieparzystych liczb.

² Prüfer nazwał tę strukturę *stadem* (*Schar*), a powszechnie dziś używana nazwa *sterta* pojawiła się po raz pierwszy w pracy ukraińskiego matematyka A.K. Suszkiewicza w latach 40. ubiegłego wieku.

Kiedy już uświadomimy sobie, że grupy abelowe można (w pewnym ściśle określonym, ale wymagającym znajomości wyższej matematyki, której wyjaśnienie wykracza poza ramy tego artykułu) równoważnie rozumieć jako sterty (abelowe), następnym krokiem ku ujednoczeniu pierścieni i klamerki jest wzbogacenie sterty o mnożenie (łączone), które rozdziela się względem działania ternarnego. Oznacza to, że dla wszystkich elementów sterty spełniona ma być następująca reguła:

$$a \times (b - d + c) = a \times b - a \times d + a \times c$$

(i analogicznie mnożąc z prawej strony). Stertę abelową z mnożeniem łącznym spełniającą powyższą regułę nazywamy *wiązarem*. Zauważmy, że pierścień jest wiązarem (bo zasada rozdzielności mnożenia względem dodawania w pierścieniu implikuje również rozdzielność względem dowolnej kombinacji dodawania i odejmowania). Z drugiej strony, jeśli wiązar ma element zachowujący się jak 0 w pierścieniu, to znaczy taki, że $a \times 0 = 0 \times a = 0$, to jest on pierścieniem, bo:

$$a \times (b + c) = a \times (b - 0 + c) = a \times b - a \times 0 + a \times c = a \times b - 0 + a \times c = a \times b + a \times c.$$

Być może najprostszy przykład wiązara, który nie jest w oczywisty sposób pierścieniem, stanowi zbiór liczb nieparzystych ze wspomnianą wielokrotnie ternarną kombinacją dodawania i odejmowania jako działaniem sterty i zwykłym mnożeniem. Liczby parzyste są wiązarem z zerem, a więc pierścieniem.

Nasuwa się teraz naturalne pytanie: gdzie w wiązarach ukryte są klamery? Kluczowym dla odpowiedzi na to pytanie jest spostrzeżenie, że z działania ternarnego sterty można odtworzyć nie jedno dodawanie, ale tyle dodawań, ile elementów sterta posiada. Wystarczy wybrać element sterty, powiedzmy e , ustalić go i zdefiniować działanie dwuargumentowe: $a \oplus b := a - e + b$. Działanie to ma swoje zero (element neutralny), jakim jest właśnie ustalone e , bo $a \oplus e := a - e + e = a$, każdy element ma element przeciwny $\ominus a := e - a + e$, bo $\ominus a \oplus a = e - a + e - e + a = e$, a więc odejmowanie. Wszystkie te nowe dodawania są równoważne z wyjściowym dodawaniem, a ściśle mówiąc wszystkie tak uzyskane grupy są izomorficzne ze sobą. Co więcej, ternarne kombinacje dodawania i odejmowania są niezależne od wyboru e :

NAGRODA ODDZIAŁU

$$a \ominus b \oplus c = a - e + e - b + e - e + c = a - b + c.^3$$

Jeśli wiązara posiada jedynekę, to znaczy element 1 taki, że $a \times 1 = a = 1 \times a$, dla wszystkich elementów, to nic nie stoi na przeszkodzie, aby wyszczególnić ten właśnie element i rozważyć dodawanie względem niego: $a \oplus b := a - 1 + b$. Łatwo się przekonać, że mnożenie będzie się rozdzielać względem tego dodawania dokładnie tak, jak wymagają reguły rozdzielności w klamerkach:

$$a \times (b \oplus c) = a \times (b - 1 + c) = a \times b - a + a \times c = a \times b \oplus a \times c.$$

Liczby nieparzyste są wiązarem z jedyneką, zatem zdefiniowanie dodawania względem 1 jest możliwe i mnożenie rozdziela się względem tego dodawania tak, jak w klamerkach. Liczby nieparzyste nie są jeszcze klamerką, bo brakuje ułamek. Uzupełniając liczby nieparzyste do zbioru wszystkich ułamków, w których zarówno licznik, jak i mianownik są nieparzyste (zbiór ten zawiera wszystkie liczby całkowite nieparzyste, gdyż każdą taką liczbę możemy przedstawić jako ułamek o nieparzystym mianowniku 1), otrzymujemy klamerkę.

Wiązarowa modyfikacja reguł rozdzielności ma znaczące i nierzadko zaskakujące matematyczne konsekwencje, burzące głęboko zakorzenione przeświadczenia i intuicje, a przez to pobudzające do twórczego intelektualnie niepokoju. Nie powinno więc dziwić, że wiązary są przedmiotem intensywnych badań także dlatego, że otwierają one nowe możliwości dotarcia do wcześniej niewyobrażalnych zakątków matematyki teoretycznej (przełamanie bariery wyuczonych intuicji otwiera widok na nowe i rozważane wcześniej zagadnienia z nieoczekiwanej

3 Podobne prawo zachowania kombinacji dodawania i odejmowania zauważyliśmy już na przykładzie „dodawania spoiwa”; tu mamy dowód, że jest to własność uniwersalna.

perspektywy). W przeciwieństwie do grup lub pierścieni, definicja sterty czy wiązara nie wymaga wyróżniania żadnego elementu. Jeśli zachodzi taka potrzeba, ternarne działanie może być zredukowane do dodawania poprzez wybór pożądanego elementu, aczkolwiek jedynie w wyjątkowych sytuacjach wiązarowe reguły rozdzielności zredukują się do tradycyjnej rozdzielności mnożenia względem dodawania. Z formalnego punktu widzenia takie dodawania są nierozróżnialne (izomorficzne).

Jeśli stosować wiązary do problemów fizycznych, np. w mechanice (a takie zastosowania dyktuje w naturalny sposób rozpoczęty w latach 80. ubiegłego wieku przez Włodzimierza Tulczyjewa program opisu zjawisk mechanicznych bez wyróżniania układu odniesienia), wybór elementu i redukcja działania ternarnego do dodawania odpowiada wyborowi obserwatora. Jak głosi zasada względności, odkryta przez Galileusza i stanowiąca podstawę szczególnej teorii względności Einsteina, prawa fizyczne w dwóch inercyjnych układach odniesienia są identyczne, a zatem przebieg zjawisk fizycznych jest niezależny od obserwatora; nie ma więc istotnego powodu, aby jej miejsce w przestrzeni ustalać *a priori*. Tradycyjny opis zjawisk fizycznych korzysta z pierścieni zbudowanych na przestrzeniach liniowych, co łamie zasadę względności. Odejście od tej zasady czy też chwilowe jej zawieszenie jest podyktowane głównie dostępnością matematycznych metod (teoria pierścieni i przestrzeni liniowych jest niezwykle bogata i pod wieloma względami bardzo dobrze poznana). Można mieć nadzieję, że rozwój teorii wiązarów pozwoli m.in. na zbudowanie odpowiedniej metodologii i wypracowanie technik, które umożliwią opisywanie zjawisk fizycznych bez chwilowego nawet łamania zasady względności.



PROF. DR HAB. N. MED. BARBARA GAWROŃSKA-KOZAK

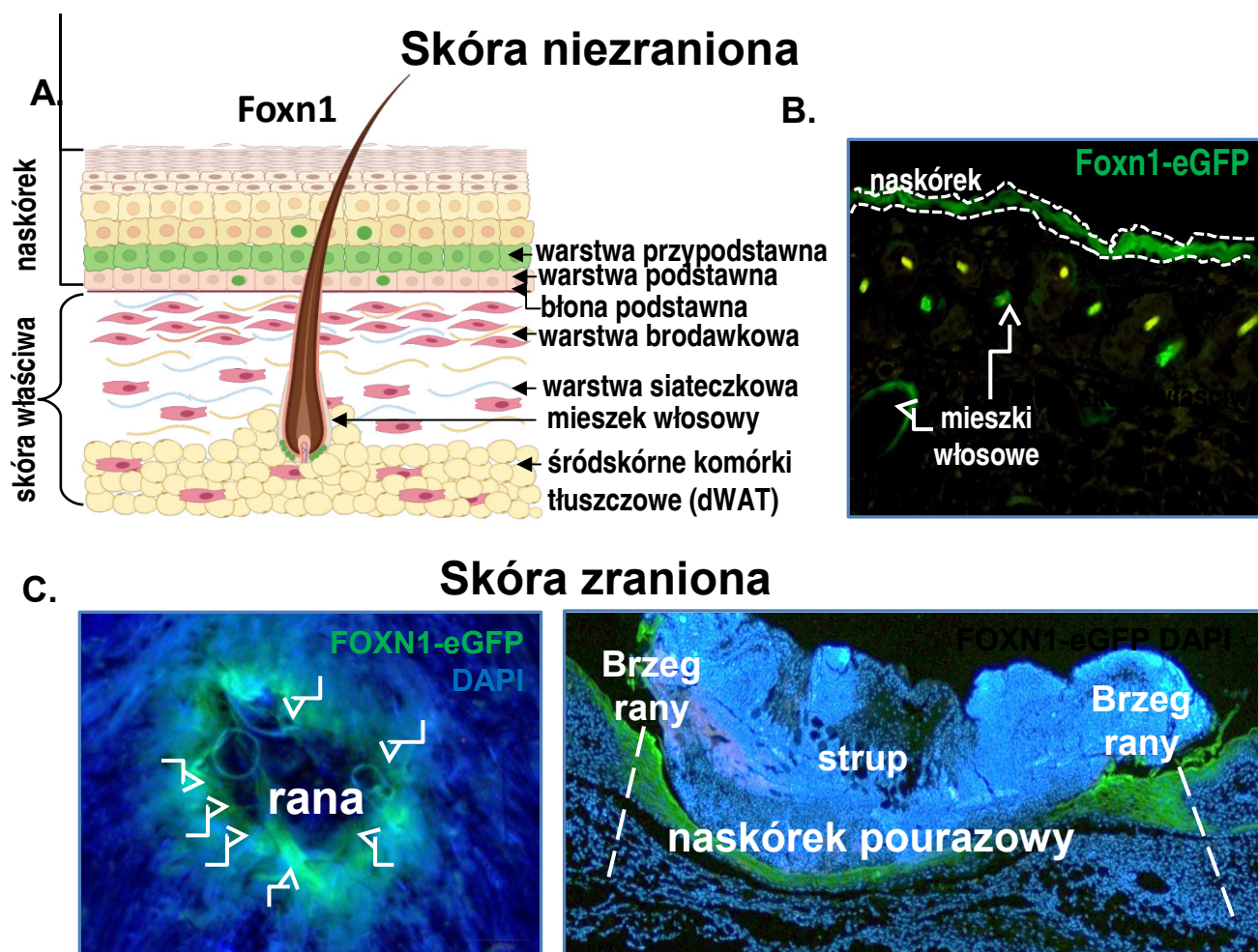
Gojenie urazów skóry: blizna czy bezbliznowa regeneracja

Skóra jest największym, wysoce zorganizowanym organem ciała, którego powierzchnia tworzy obszerną płaszczyznę stykającą pomiędzy środowiskiem otaczającym a środowiskiem wewnątrz organizmu.

Skóra ssaków zbudowana jest z trzech warstw: naskórka (*ang. epidermis*), skóry właściwej (*ang. dermis*) oraz podskórnej tkanki tłuszczowej (*ang. hypodermis*) (Ryc. 1A). Najbardziej zewnętrzną warstwą skóry jest naskórek, którego głównym składnikiem komórkowym są keratynocyty. Poniżej znajduje się skóra właściwa, w której wyróżnia się warstwę brodawkową, warstwę siateczkową oraz warstwę utworzoną przez śródskórne komórki tłuszczowe (*ang. dermal white adipose tissue; dWAT*). Głównymi elementami komórkowymi skóry właściwej są fibroblasty skóry oraz komórki tłuszczowe – adipocyty.

Jako narząd neuro-immuno-endokryny skóra chroni tkanki i narządy wewnętrzne, informując mózg o zmianach w środowisku zewnętrznym, natomiast zaburzenia wewnątrz organizmu często są obrazowane w zmianach skórnych. Złożoność funkcjonowania skóry, a zarazem podatność na przerwanie jej ciągłości i związane z tym zagrożenia muszą przekładać się na szybki i wydajny proces gojenia urazów skóry. Fizjologicznym efektem naprawczego gojenia ran wśród ssaków jest wytworzenie blizny, co umożliwia szybkie odbudowanie bariery pomiędzy wnętrzem organizmu a potencjalnymi zagrożeniami płynącymi z otoczenia. Jednakże szybki proces naprawczy i wytworzenie blizny nie zawsze są korzystne dla organizmu, gdyż mogą powodować przykurcze i ból, a także sprawiać problemy natury estetycznej i psychicznej, np. rozległe blizny pooparzeniowe czy blizny przerostowe. Innym, idealnym

NAGRODA ODDZIAŁU



Gawronska-Kozak i wsp. 2016

Ryc. 1.

sposobem gojenia jest proces bezbliznowy (regeneracyjny), przywracający skórze nie tylko funkcje bariery ochronnej, ale również funkcje narządu neuro-immuno-endokrynnego.

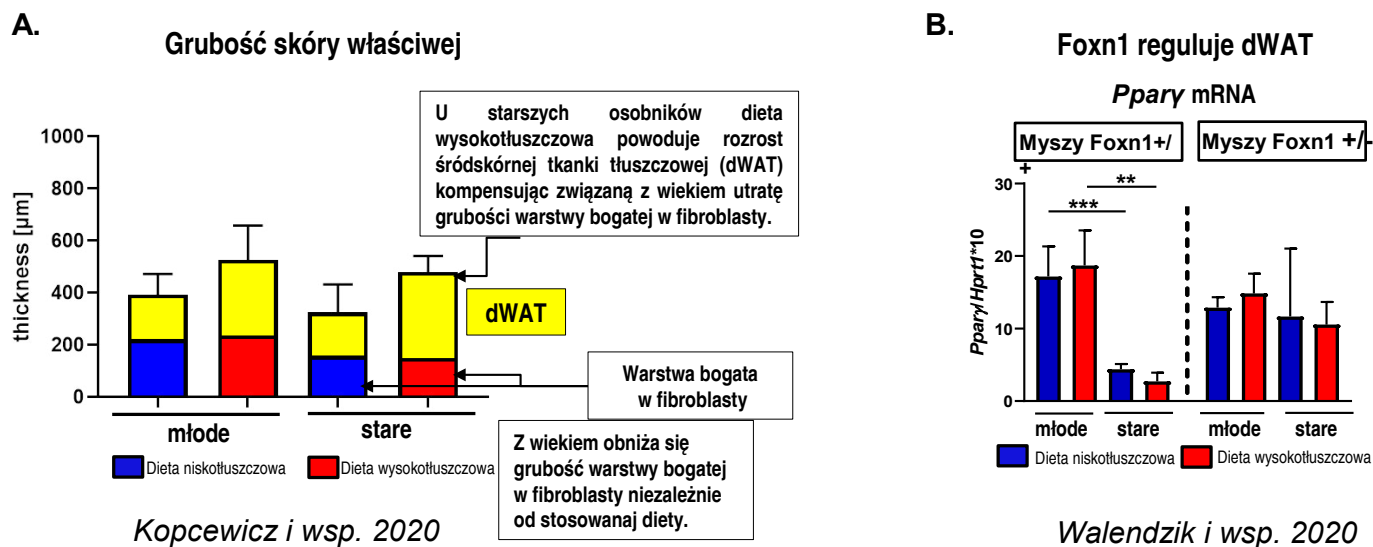
Przez długi czas jedynym znanym i analizowanym przykładem gojenia bezbliznowego skóry w gromadzie ssaków były płody (Rowlatt i wsp., 1979; Longaker i wsp., 1990).

Wyniki moich badań wykazały, że myszy z nieaktywnym czynnikiem transkrypcyjnym Foxn1 (tzw. myszy nagie) są jednymi z nielicznych przedstawicieli dorosłych ssaków wykazujących zdolności regeneracyjne, podobnie jak płody ssaków (Gawronska-Kozak 2004; 2011; Gawronska-Kozak i wsp. 2006). Co niezwykle istotne, brak ekspresji Foxn1 w skórze towarzyszy bezbliznowemu gojeniu zarówno myszy nagich, jak i płodów ssaków.

W skórze ekspresja czynnika transkrypcyjnego Foxn1 ograniczona jest do naskórka, w tym do pojedynczych komórek w warstwie podstawnej, keratynocytów warstwy przypodstawnej (pierwsza warstwa komórek kolczystych) oraz do mieszków

włosowych (Ryc. 1). W skórze niezranionej Foxn1 odpowiedzialny jest za indukowanie pierwszych etapów różnicowania się keratynocytów. Stanowi jedno z białek regulatorowych uczestniczących w rozwoju mieszków włosowych w okresie życia płodowego oraz istotny czynnik biorący udział w procesie pigmentacji skóry i regulacji cyklu włosa.

W badaniach prowadzonego przeze mnie Zespołu Biologii Regeneracyjnej jako model badawczy wykorzystujemy myszy transgeniczne Foxn1::Egfp, u których transgen eGFP (wzmocnione białko zielonej fluorescencji; ang. *enhanced green fluorescent protein*) znajduje się pod kontrolą sekwencji regulatorowej genu Foxn1, dzięki czemu możliwe jest uwidocznienie ekspresji Foxn1 na podstawie obecności białka eGFP (Ryc. 1B). Wyniki tych badań wykazały, że czynnik transkrypcyjny Foxn1 reguluje proces gojenia bliznowego (naprawczego), biorąc udział w reepitelializacji (odbudowie naskórka) oraz przejściu nabłonkowo-mesenchymalnym (ang. *epithelial-mesenchymal transition; EMT*) – procesach odpo-



Ryc. 2.

wiedzialnych za wytworzenie pourazowej blizny (Gawronska-Kozak i wsp. 2016).

Niezwykle interesujące i niespodziewane wyniki uzyskaliśmy analizując wpływ diety (wysoko- vs niskotłuszczowej), płci (samce vs samice) oraz wieku (młode vs stare) na proces gojenia urazów skóry (Kopcewicz i wsp. 2020). Najistotniejszy wpływ na przebieg procesu gojenia urazów skóry wywiera postępujący wiek, który jako pojedyncza zmienna modyfikował ekspresję białka chemoattractycznego monocytów 1 (MCP-1, *ang. monocyte chemoattractant protein 1*), transformującego czynnika wzrostu β -1 (*Tgf β -1, ang. transforming growth factor β -1*) oraz metaloproteinaz macierzy 9 i 13 (*Mmp-9, Mmp-13, ang. matrix metalloproteinases*). Wiek i płeć jako dwa kumulujące się parametry skutkowały wysoką u młodych samców ekspresją genów kolagenu typu 1 oraz kolagenu typu 3, których poziomy gwałtownie obniżały się u osobników starych. Zbiorczy wpływ wszystkich analizowanych parametrów zaobserwowano jedynie w kontekście wysokiej ekspresji mRNA inhibitora metaloproteinaz Timp-1 (*ang. tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1*) (Kopcewicz i wsp. 2020). Ponadto wyniki tych badań wskazały, iż postępująca wraz z wiekiem niekorzystna utrata elastyczności i grubości skóry może być rekompensowana wzrostem dWAT uzyskanym poprzez racjonalne stosowanie diety wysokotłuszczowej (Ryc. 2A).

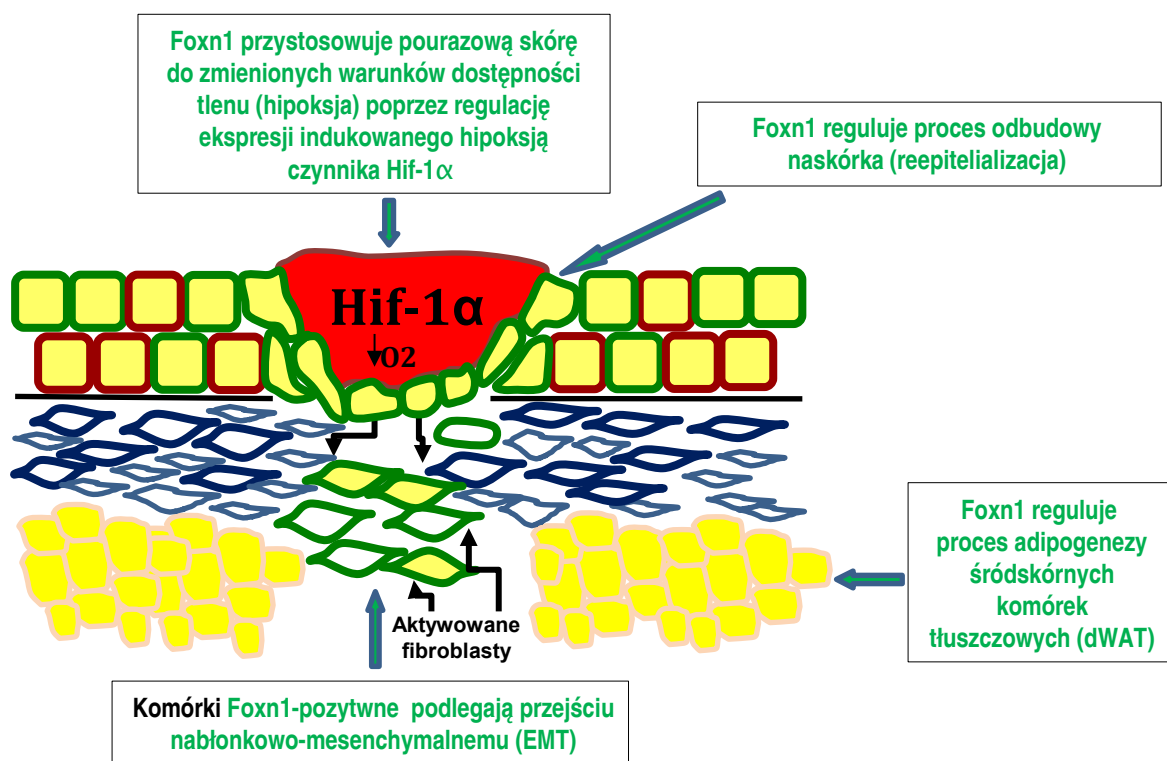
Zaskakującym wynikiem przeprowadzonych badań było wykazanie udziału Foxn1 w regulacji podatności na otyłość (Walendzik i wsp. 2020). Częściowa inaktywacja („wyłączenie”) czynnika Foxn1 (myszy Foxn1^{-/-}) skutkowało obniżoną na wywołaną dietą

otyłość. Natomiast w skórze, zarówno zranionej, jak i niezranionej, powodowała zaburzenia ekspresji genów uczestniczących w procesie adipogenezy (tworzenia się nowych komórek tłuszczowych; Ppary, leptyna, aP2), wskazując tym samym na modulującą rolę Foxn1 w regulacji dWAT (Ryc. 2B) (Walendzik i wsp. 2020). Ponadto, wykazana obniżająca się wraz z wiekiem (niezależnie od zastosowanej diety) ekspresja Foxn1 w skórze myszy może wskazywać na obserwowaną u starszych osobników (ludzi i zwierząt) zdolność gojenia urazów skóry z minimalną, często nieobecną blizną, potwierdzając, iż Foxn1 kontroluje gojenie bliznowe.

Czynnikiem towarzyszącym i modyfikującym gojenie urazów skóry jest regulowany dostępnością tlenu, a indukowany hipoksją (obniżona dostępność tlenu) czynnik Hif-1 α (*ang. Hypoxia-inducible factor-1 α*). Jako główny regulator homeostazy tlenowej, Hif-1 α bierze udział we wszystkich etapach gojenia urazów skóry, a nieprawidłowości w jego ekspresji skutkują niegojącymi się ranami (niskie poziomy Hif-1 α) lub bliznami przerostowymi (wysokie poziomy Hif-1 α). Przeprowadzone przez Zespół Biologii Regeneracyjnej analizy porównawcze: wysokoprzepustowe sekwencjonowanie nowej generacji (Kur-Piotrowska i wsp. 2017) oraz analizy proteomiczne (Kur-Piotrowska i wsp. 2018) wskazały na potencjalne zależności pomiędzy Foxn1 a Hif-1 α w regulacji przebiegu gojenia urazów skóry.

Seria doświadczeń *in vivo*, w których zastosowaliśmy dwa modele myszy: Foxn1^{+/+} (Foxn1 aktywny) oraz Foxn1^{-/-} (Foxn1 nieaktywny), wskazała, iż Foxn1 stymuluje bliznowe gojenie urazów skóry poprzez regulację ekspresji czynników związanych

NAGRODA ODDZIAŁU



Ryc. 3.

z obniżoną dostępnością tlenu: Hif-1 α , Ep300 oraz Fih-1, a brak aktywności Foxn1, skutkujący niezmiennymi poziomami genów regulowanych dostępnością tlenu, powoduje gojenie bezbliznowe (Machcinska i wsp. 2020).

Szczegółowe analizy proteomiczne: keratynocytów transdukowanych adenowirusem niosącym Foxn1 (Ad-Foxn1), a następnie hodowanych w warunkach hipoksji lub normoksji, a także odpowiadających im keratynocytowych mediów pochodzących (*ang. keratinocyte conditional media; KCM*) wykazały stymulowany hipoksją wzrost ekspresji Foxn1 i wskazały potencjalne mechanizmy współdziałania czynników: Foxn1 i Hif-1 α w procesie gojenia urazów skóry. Doświadczenia *in vitro* wykazały, że Foxn1 w warunkach obniżonej dostępności tlenu spowalnia procesy związane z odbudową naskórka (migracja keratynocytów) oraz angiogenezą cechami charakterystycznymi dla naprawczego gojenia urazów skóry (Machcinska i wsp. 2022).

Podsumowując, czynnik transkrypcyjny Foxn1 zaangażowany jest w proces bliznowego gojenia urazów skóry poprzez: (i) udział w odbudowie naskórka po urazie; (ii) zaangażowanie w przejściu nabłonkowo-mesenchymalnym (EMT); (iii) regulację adipogenezy śródskórnych komórek tłuszczowych (dWAT); oraz (iv) koor-

dynację ekspresji czynników związanych z obniżoną dostępnością tlenu: Hif-1 α , Ep300 oraz Fih-1. Pozbawione aktywnego czynnika transkrypcyjnego Foxn1 dorosłe myszy (Foxn1^{-/-}) goją urazy skórne w unikalnym, charakterystycznym jedynie dla płodów ssaków, procesie bezbliznowej regeneracji.

Obecna wiedza dotycząca mechanizmów kontrolujących tworzenie blizny jest nadal niewystarczająca. Zrozumienie tego podstawowego mechanizmu może umożliwić przekierowanie procesu naprawczego z wytworzeniem blizny na proces regeneracyjny (bezbliznowy), co stanowi główny obszar badawczy prowadzonego przez mnie Zespołu Biologii Regeneracyjnej. Ponadto, ponieważ lokalizacja i modulacja ekspresji czynnika Foxn1 w skórze myszy jest analogiczna z ekspresją w skórze człowieka, a fenotyp nieaktywnego czynnika Foxn11 występuje również u ludzi, osiągnięte wyniki na modelu mysim będą bezpośrednim wskaźnikiem do analiz w tkankach ludzkich, włączając trudno gojące się rany diabetyków, a także blizny przestostowe.

Barbara Gawrońska-Kozak
Zespół Biologii Regeneracyjnej, Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań
Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie



Malarstwo Wioletty Ustyjańczuk

Mgr Wioletta Ustyjańczuk jest pracownikiem Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Przez 19 lat pełniła funkcję rzecznika prasowego uczelni oraz kierowała Biurem Informacji i Promocji, a wcześniej pracowała w radiu RMF FM. Malarstwem zajmuje się amatorsko od trzech lat.

Stanisław Czachorowski: Jak to się stało, że zaczęła Pani malować?

Wioletta Ustyjańczuk: W czasie pierwszego lockdownu nie chcący kliknęłam coś w komórce i włączyła się strona, na której jakiś pan zachęcał, żeby zasiąść z nim do rysowania. Pomyślałam, czemu nie? Zamknięcie w domu dawało się już we znaki, a propozycja brzmiała obiecująco, tym bardziej, że chodziło o bardzo trudny szkic: człowiek leżący na marach z perspektywy stóp. Znalazłam szybko w kuchennej szufladzie resztkę ołówka stolarskiego i.... tak się zaczęło. Trudne covidowe dni zostały nagle rozświetlone najpierw wspólną zabawą, potem ciekawymi ćwiczeniami, a dziś pasją, bez której już nie umiem żyć. Miałam wtedy 55 lat i wydawało mi się, że to trochę późno na poważne zajęcie się sztuką. Dziś

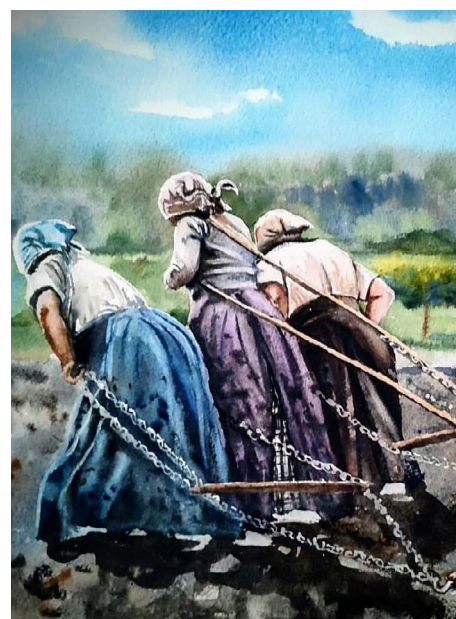
szczerze śmieję się z tego, że tak w ogóle mogłam pomyśleć: tworzę bardzo dużo, organizuję wystawy, biorę udział w artystycznych ogólnopolskich wydarzeniach, uczestniczę w konkursach, które niekiedy udaje mi się wygrać (1 miejsce w konkursie kwartalnym Akwarela Forum 2023, udział w międzynarodowym konkursie IWS w Słowenii, który nie jest jeszcze rozstrzygnięty, wyróżnienia za kilka prac w akwarelowych grupach internetowych).

Po dwóch latach prób w prawie wszystkich technikach malarskich moje serce skradła akwarela. Nie radziłam sobie z nią po prostu. Szczerze uważam, że jest najtrudniejszą techniką, jednak krok po kroku uczę się, szukam rozwiązań, podpatruję mistrzów z nadzieją na osiągnięcie zadowalającego poziomu.

S. Cz.: Jak Pani trafiła do Grupy ART? Co dają spotkania i wspólne wystawy, plenery?

W. U.: Oczywiście wiedziałam o istnieniu Uniwersyteckiej grupy ART, byłam chyba na każdym wernisażu, jednak nie przyszło mi nigdy do głowy, że kiedyś będę jej członkiem i że w ogóle ja

MOJA PASJA



będę coś tworzyć i uczestniczyć w jej wydarzeniach jako jeden z autorów dzieł. Najbardziej cieszy mnie udział w tej wspólnotce. Są tam osoby, które w większości dobrze znam, moi koledzy z pracy, z ukochanego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego. Przyjęli mnie niezwykle ciepło. Wszystko, co od trzech lat dzieje się w moim życiu w związku z nową pasją, jest dla mnie bardzo fascynujące, więc i te spotkania w grupie ART są nowym, wyjątkowym doświadczeniem, zachęcającym do działania. Za kilka dni będę uczestniczyć w pierwszej wspólnej wystawie, a w październiku w kolejnej.

S. Cz.: Jakie tematy najchętniej uwiecznia Pani w swoich pracach?

W. U.: Rzucam się na wiele tematów, w dosłownym sensie, gdyż wszystko wydaje mi się takie interesujące, coś, jakby człowiek na nowo odkrył świat, jego kolory i szczegóły. Drugi rok z rzędu zadaję sobie trudny temat w ramach wyzwania rocznego w jednej z grup FB. Rok temu malowałam cykl 12 zabytków Warmii i Mazur, w tym roku wybrałam sobie temat „W lustrze wody”. Chyba nieźle wychodzą mi kwiaty i pejzaże, ale podejmuję w ramach ćwiczeń także tematy, które raczej nie będą obiektem moich prac, jednak warte są eksperymentowania, np. zwierzęta i ich puchatość, pierzastość oraz portrety.