

Zbigniew Srebro\*, Henryk Lach\*\*

## Ochrona mózgu

### Streszczenie

W atrykule przedstawiono chemiczne i komórkowe systemy obrony mózgu. Nieco obszerniej omówiono rolę gleju Gomori-pozytywnego. Jednocześnie opisano występujące u kręgowców co najmniej dwa nowe nieklasyczne systemy obrony, a mianowicie:

1) białko bogate w grupy sulfhydrylowe wydzielane przez tanocyty mózgu płazów i białko bogate w grupy sulfydrylowe występujące w astrocytach mózgu ssaków

2) komórki usuwające lipofuscyny z mózgu płazów i ssaków.

Podstawowy element strukturalny i funkcjonalny układu nerwowego jakim są neurony, jest pozbawiony, w zasadzie, możliwości odtwarzania się w okresie postembrionalnym. Neurony stanowią więc populację nieodnawialnych, postmitotycznych komórek. Konsekwencją takiego stanu rzeczy jest ryzyko utraty podstawowych funkcji mózgu i rdzenia kręgowego na trwałe w wyniku śmierci neuronów. Muszą one wobec tego być w możliwie najlepszy sposób zabezpieczone przed zniszczeniem w wyniku działania szkodliwych czynników zewnętrznych, takich jak zakażenia lub zatrucia. Muszą posiadać również system obrony przed endogennymi toksynami, takimi jak: wolne rodniki, powstające w wyniku tlenowego metabolizmu, nadtlenkami lipidów, oraz chemicznie zmodyfikowanymi makromolekułami, jak: białka,

---

\*Zakład Biologii Instytutu Biomorfologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

\*\*Zakład Fizjologii Zwierząt Instytutu Biologii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Krakowie

kwasy nukleinowe itp. Konieczny jest również sprawny system naprawy DNA zabezpieczający przed mutacjami.

Obronę chemiczną przed endogennymi formami reaktywnego tlenu, tj. rodnikiem ponadtlenkowym i tlenem singletowym stwarza obecność w tkance nerwowej znacznych ilości przeciwutleniaczy w postaci kwasu askorbinowego, tokoferolu, glutationu i prawdopodobnie jeszcze innych substancji. Rodnik ponadtlenkowy jest rozkładany przez dysmutazę ponadtlenkową, a nadtlenki organiczne zamieniane na nieszkodliwe pochodne hydroksylowe w wyniku działania peroksydazy glutationu.

Ważnym czynnikiem protekcyjnym dla neuronów jest kompartmentalizacja metabolizmu w tkance nerwowej. Podczas gdy neurony wykazują intensywny metabolizm tlenowy w mitochondriach, to proces glikolizy, przebiegający w cytoplazmie ma stosunkowo nieduże natężenie. Dzięki takiemu stanowi rzeczy peroksydacja na terenie cytoplazmy nie jest możliwa lub zachodzi tylko w nieznacznym stopniu. Rolę dostarczyciela produktów glikolizy dla neuronów spełniają najprawdopodobniej astrocyty, wykazujące aktywną glikolizę przy stosunkowo słabym metabolizmie tlenowym. Za taką funkcją przemawia obecność w astrocytach znacznych ilości glikogenu. Konsekwencją wysokiej aktywności tlenowego metabolizmu energetycznego neuronów jest ich ogromne zapotrzebowanie na tlen, co w konsekwencji prowadzi do ich niezwykłej wrażliwości na niedotlenienie.

Astrocyty oprócz swej funkcji metabolicznej mają również bardzo ważną rolę w ochronie neuronów, stanowiąc składnik bariery krew-mózg. Kapilary mózgu są otoczone wypustkami astrocytów, tak że substancje dyfundujące z kapilarów do tkanki mózgowej muszą przejść przez barierę astrocytarną. Narządy wokółkomorowe mózgu nie posiadają śródbłonkowej bariery w postaci złącz zwartych, a także nie mają typowego dla innych obszarów składnika astrocytarnego w bezpośrednim sąsiedztwie kapilarów. W wyniku takiej struktury, narządy wokółkomorowe nie posiadają bariery krew-mózg. Aby jednak zapobiec swobodnej dyfuzji do tkanki mózgowej ewentualnych czynników toksycznych, na obwodzie narządów wokółkomorowych występują liczne astrocyty zawierające ziarnistości bardzo bogate w grupy sulfhydrylowe. Spełniają one najprawdopodobniej rolę dodatkowej bariery dla krwiopochodnych toksyn lub infekcji. Astrocyty tego typu występują

licznie również w rejonie subependymalnym komór mózgowych (Srebro i Lach 1971), a liczba wzrasta w sposób statystycznie znamieny w wyniku napromieniowania zwierząt eksperymentalnych promieniami X (Srebro, Lach 1971, 1972), ultrafioletem (Srebro, Lach 1971, 1972) oraz po podaniu niektórych leków (Srebro, Szirmai 1974).

Zabezpieczenie ośrodkowego układu nerwowego przed infekcjami stanowi przedmiot licznych prac klinicznych i doświadczalnych. Makrofagi stanowią stały element układu nerwowego gdyż, według nowszych badań, powstają na miejscu z mikrogleju. Leukocyty wielojądrzaste i limfocyty penetrują z krwi do tkanki nerwowej w wyniku jej infekcji i poluzowania bariery krew-mózg. Mogą one prawdopodobnie penetrować ścianę włóśni-czek również poprzez cytoplazmę komórek śródbłonna.

Bariera krew-mózg sama w sobie wydaje się spełniać ważną rolę w zapobieganiu infekcji tkanki nerwowej. Podanie zwierzętom zawiesiny bakterii *Escherichia coli* dożylnie nie powoduje żadnych objawów infekcji mózgu, podczas gdy domózgowe podanie takiej zawiesiny zabija zwierzęta w ciągu paru dni (Srebro i Płonka, dane nie publikowane). Z kolei wstrzyknięcie zarówno dożylnie, jak i domózgowe *Mycoplasma* nie wywołuje żadnych objaw choroby nawet przy podaniu znacznych ilości tego mikroorganizmu (Srebro i Zgórniak-Nowosielska) doświadczalnym myszom.

Domózgowe podanie zawiesiny komórek raka Ehrlicha myszom wywołuje nagromadzenie się ich głównie wewnątrz komór mózgowych i w przestrzeni podpajęczynówkowej (Srebro, Płonkova, Pierścińsk, dane nie publikowane). Penetracja tkanki mózgowej z komór zachodzi tylko w ograniczonym zakresie, a w pobliżu komórek nowotworowych gromadzą się reaktywne astrocyty. Pięć dni po inokulacji nowotworem w oponach gromadzą się makrofagi i leukocyty wielojądrzaste. W miejscach ich większego nagromadzenia komórki nowotworowe ulegają zniszczeniu.

## **Usuwanie upostaciowanych fragmentów komórek z tkanki nerwowej**

Zauważono, że lipofuscyny w pewnych warunkach wydają się być usuwane z tkanki nerwowej (Srebro 1966). W wyniku nowszych badań

stwierdzono, że zawartość lipofuscyn w komórkach nerwowych podlega cyklicznym zmianom, wykazując rytm okołodobowy i sezonowy (Lach i wsp. 1979, 1982). Wskazuje to, iż lipofuscyny nie są wyłącznie materiałem balastowym i że mogą ulegać ewakuacji z tkanki nerwowej. Komórkami transportującymi lipofuscyny mogą być astrocyty, gromadzące się wokół naczyń mózgowych, szczególnie w rejonie subependymalnym (Srebro, dane nie publikowane). W rejonie tym gromadzą się w mózgu ludzkim liczne ciała skrobiowate (*corpora amylacea*).

Resztki rozpadłych komórek mózgowych, w wyniku lezji mózgu, są transportowane do opon przez tanycyty. Tanycyty transportują również w swoich wypustkach duże, zmienione mitochondria, zwane gliosomami (Srebro 1965). Gliosomy te w stopkach końcowych astrocytów w oponach ulegają rozkładowi i resorpcji przez meningocyty. Tanycyty mózgu *Xenopus laevis* produkują i wydzielają do komórki białko bardzo bogate w grupy sulfhydrylowe (Srebro 1968). Część tej substancji jest transportowana w wypustkach tanycytów do opon mózgowych. Jest ciekawe, że substancja wydzielana przez tanycyty mózgu *Xenopus* jest bardzo podobna do występującej w ziarnistościach wokółkomorowych astrocytów. Wydaje się, że spełnia ona rolę ochronną dla mózgu, wychytując egzo- i endogenne toksyny, stabilne wolne rodniki i nadtlenki lipidów. Tanycyty płazów i tzw. Gomori-pozytywny wokółkomorowy neuroglej ssaków starłowi więc dodatkowy ochronny system dla ośrodkowego układu nerwowego.

## Literatura

- Lach H., Dziubek K., Krawczyk S., 1979, *Studies on the lipofuscin pigment in the brains of Rana temporaria L. in the annual cycle. I. Subformical organ.* J. interdiscipl. Cycle Res., 10, 215–225
- Lach H., Dziubek K., Krawczyk S., Szaroma W., 1982, *Diurnal rhythm of lipofuscin pigment in neurocytes of certain nuclei of mouse hypothalamus.* J. Interdiscipl. Cycle Res., 13, 147–150
- Srebro Z., 1965, *The ultrastructure of gliosomes in the brains of amphibia.* J. Cell. Biol., 26, 313–322
- Srebro Z., 1966, *Lipofuscin turnover in the frog brain.* Naturwissenschaften, 53, 590

- Srebro Z. 1969, *A comparative and experimental study of the Gomori-positive glia*. Folia Biol. (Kraków), 17, 177-192
- Srebro Z., 1971, *X-ray induced increase in number of cysteine-rich periventricular glial cells in the rat brain*. Experientia, 27, 945-947
- Srebro Z., Lach H., 1971, *UV-induced increase in number of periventricular Gomori-positive glial cells in brains of mice*. Experientia 27, 1075-1076
- Srebro Z., Lach H., 1972, *X-ray and UV-induced increase in number of cysteine-rich periventricular glial cells in the brains of rats and mice*. Acta Biol. Acad. Sci. Hung., 23, 145-151
- Srebro Z., Szirmai E., 1971, *The neurosecretory system and the periventricular glia of rats treated with salicyl-quinine-lithium*. Gazetta Intern. Med. Chir., 76, 1218-1227
- Srebro Z., 1973, *Observations on the ultrastructure of the external layer of brain tissue and the meninges in the brain of Xenopus laevis Daud*. Acta Biol. Crac., 16, 49-53

Zbigniew Srebro, Henryk Lach

## Protection of the Brain

### Summary

Several chemical and cellular brain defence systems are briefly described. Data obtained from published and unpublished observations of the authors is presented. Particularly, the Gomori-positive glia of the vertebrate brain is discussed to some extent. It appears that the vertebrate brain contains at least two novel nonclassical defence systems: 1. The sulfhydryl-rich protein secreting tanycytes of the frog brain and the sulfhydryl-rich protein containing periventricular astrocytes of the mammalian brain and 2. Lipofuscin-carrying cells (probably astrocytes) in both the amphibian and mammalian brains.