

## MÓZG I MECHANIZMY PRZYSTOSOWAWCZE USTROJU — WPROWADZENIE

Fizjologia jest dziedziną wiedzy zajmującą się mechanizmami funkcjonowania organizmów. Wszelkie czynniki środowiska wywołują zmiany czynnościowe poszczególnych organów i całego ustroju. Zasadnicze znaczenie dla funkcjonowania zwierząt (zwłaszcza kręgowców z człowiekiem włącznie) i ich przeżycia w zmiennym środowisku mają mechanizmy zapewniające skoordynowaną akcję różnorodnych organów. Kompleksowe zmiany przystosowawcze, przejawiające się na poziomie molekularnym a także w zachowaniu się osobnika, byłyby niemożliwe bez udziału trzech układów: nerwowego, wewnątrzwydzielniczego i odpornościowego. Układ nerwowy charakteryzuje się wyjątkową różnorodnością funkcji integracyjnych na wszystkich poziomach organizacji biologicznej. Prace zamieszczone w tym zeszycie *Kosmosu* mają na celu przedstawienie bogactwa mechanizmów, z pomocą których układ nerwowy zapewnia integrację zmian adaptacyjnych zachodzących w organizmie.

Podstawowymi cechami układu nerwowego są pobudliwość i plastyczność. Plastyczność oznacza zdolność do ulegania trwałym zmianom funkcjonalnym i strukturalnym pod wpływem przetwarzanych przez układ nerwowy informacji. Wykrycie różnorodnych nośników sygnałów między komórkami niesłuchanie wzbogaciło pojmowanie mechanizmów regulacyjnych nie tylko na poziomie komórkowym ale i całego organizmu. Dążenie do całościowego spojrzenia na podstawowe mechanizmy reakcji przystosowawczych organizmu zwierzęcego jest zapewne najważniejszą cechą współczesnej neurobiologii — dziedziny stopniowo przejmującej miejsce tradycyjnie zajmowane przez neurofizjologię. Większość prac zamieszczonych w tym zeszycie ma właśnie taki neurobiologiczny charakter.

W ostatnich kilkunastu latach uczestniczymy w niezwykle burzliwym przenikaniu biologii molekularnej do większości dziedzin fizjologii. Dobrym wprowadzeniem do tej problematyki jest artykuł M. Kossut *Plastyczność w rozwoju układu nerwowego*. Zjawiska plastyczności rozwojowej są ilustrowane danymi uzyskanymi z wykorzystaniem modeli doświadczalnych, uznanych już za klasyczne a także wynikami własnych badań nad reprezentantami wibryss w korze

mózgu gryzoni. Czytelnik poznaje szereg faktów dotyczących nadprodukcji różnorodnych elementów komórkowych w układzie nerwowym, zaprogramowanej genetycznie śmierci neuronów, znaczenia tak zwanych okresów krytycznych w rozwoju. Wszystkie te zjawiska są omawiane pod kątem istotnego wpływu czynników epigenetycznych na zdeterminowane genetycznie procesy rozwojowe. Wpływ ten umożliwia dostrajanie się układu nerwowego do warunków narzucających przez środowisko. Zaprezentowane w artykule ogólne spojrzenie na rozwój bardzo wyspecjalizowanych struktur układu nerwowego jest interesujące dla biologów różnych specjalności.

Badania rozwoju układu nerwowego wykazały, że czynniki dyfuzyjne wytwarzane przez różne komórki mogą spełniać nie tylko rolę znaczników chemicznych umożliwiających osiągnięcie przez rosnące neurony określonych struktur docelowych, ale również zapewniają przeżywanie neuronów (stąd też ich ogólna nazwa — neurotrofiny). Artykuł grupy autorów: A. Bacia, W. Jegliński i B. Odefeld-Nowak *Rola czynnika wzrostu nerwów w mózgu* przedstawia historię odkrycia i mechanizmy działania najbardziej znanej neurotrofiny. Na podstawie badań przeprowadzonych na modelach uszkodzonego mózgu oraz ma mózgach starych zwierząt przedstawiono mechanizm działania endogennego czynnika wzrostu nerwów (NGF) na neurony cholinergiczne, jak również egzogenego NGF na neurony niecholinergiczne mózgu. Zreferowano także hipotezę wiążącą zmiany zwyrodnieniowe neuronów obserwowanych w chorobach neurologicznych wieku starczego ze zmniejszoną podażą czynników neurotroficznych.

Nośniki informacji między komórkami, to znaczy neuroprzekazniki, neuropeptydy, neurotrofiny i inne neuromodulatory, po dotarciu do swoistych receptorów na błonie komórki nerwowej aktywują różnorodne procesy wewnątrz neuronu. Artykuł I. Figiel i L. Kaczmarka *Udział wtórnych przekazników w plastyczności neuronalnej* omawia główne szlaki przekazywania informacji wewnątrz komórki nerwowej. Szczególna uwaga jest skierowana na narzędzia molekularne umożliwiające integrację informacji docierających z różnych źródeł. Znaczenie takich „detektorów współwystępowania” jest analizowane w kilku najlepiej poznanych modelach plastyczności neuronalnej. Sygnał odebrany przez receptory błony komórkowej dociera także do jądra komórki i może spowodować aktywację poszczególnych genów. A. Goc w artykule *Molekularne mechanizmy plastyczności komórek chromochłonnych* omawia mechanizm odbioru informacji przez elementy regulatorowe w obrębie genu. Niektóre bodźce zaburzające homeostazę organizmu wywołują długotrwałą, znacznie przekraczającą czas działania bodźca, aktywację komórek chromochłonnych nadnercza. Aktywacja tych wyspecjalizowanych komórek przejawia się w formie wzmożonej syntezy katecholamin i neuropeptydów. Intensywność syntezy katecholamin zależy od aktywności hydrolazy tyrozynowej i długotrwałe zmiany czynności komórek chromochłonnych są związane z aktywacją genu tego enzymu.



O ile funkcjonalne i anatomiczne powiązania pomiędzy układami nerwowym i wewnątrzwydzielniczym są powszechnie znane, to badania wzajemnych zależności pomiędzy układem nerwowym a układem odpornościowym nabrały rozmachu dopiero w ostatnich latach. Artykuł A. Skowron-Cendrzak *Integralność układów nerwowego i odpornościowego* przedstawia nowe fakty dotyczące tej problematyki. Zwraca uwagę omówienie miejscowych reakcji odpornościowych w mózgu — organie w tym względzie uprzywilejowanym, zabezpieczonym barierą krew – mózg, organie ze znikomą obecnością klasycznych elementów układu odpornościowego, a także rozdział o przekazywaniu sygnałów pomiędzy dwoma układami przy udziale włókien adrenergicznych ale głównie poprzez bogaty zestaw hormonów, neuropeptydów i cytokin.

We wszystkich tych artykułach dano liczne przykłady znaczenia różnorodnych chemicznych nośników informacji dla funkcjonowania układu nerwowego i jego współdziałania z innymi układami. Artykuł W. Turckiego i Z. Kleinroka *Aminokwasy pobudzające w przekaźnictwie synaptycznym* dotyczy jednego związku — kwasu glutaminowego, głównego neuroprzekaźnika pobudzającego, jego właściwości farmakologicznych i działania fizjologicznego. Omówiono poszczególne typy receptorów jonotropowych i receptorów metabotropowych aminokwasów pobudzających, jak również agonistów i antagonistów wiążących się z miejscami regulatorowymi receptorów. Przedstawiona jest hipoteza o degeneracji komórek nerwowych w wyniku nadmiernego i przedłużonego działania aminokwasów pobudzających na ich receptory i możliwości terapeutycznego zastosowania antagonistów aminokwasów pobudzających.

Przewodnią myślą artykułu J. Maja *Neuropsychofarmakologia — osiągnięcia i perspektywy* jest analiza leków neuropsychotropowych jako narzędzi badawczych umożliwiających poznanie podstawowych procesów neuronalnych, takich jak biosynteza neuromediatora, jego uwalnianie, metabolizm enzymatyczny, wychwyty doneuronalny. Znajomość tych procesów jest istotna dla badań nad organizacją ośrodkowego układu nerwowego. Rozdziały poświęcone serotoninie i neuropeptydom dobitnie ilustrują możliwości, jakie w rękach badacza stwarza lek, który często daje efekty lub wywołuje stany organizmu nieosiągalne na innej drodze. Artykuł w sposób syntetyczny przedstawia szereg zagadnień omawianych podczas kolejnych corocznych Szkół Zimowych w Mogilanach organizowanych przez Instytut Farmakologii PAN.

Wraz z produktami przemiany materii krew odbiera z mózgu ciepło metaboliczne, które powstaje w dużym nadmiarze. Wzrost temperatury mózgu ponad określony próg, znacznie niższy niż dla innych organów, wywołuje poważne zaburzenia struktury i funkcji neuronów. Artykuł M. Caputy *Dlaczego skóra twarzy zdradza nasze emocje? Termoregulacja mózgu* wykazuje, że podobnie jak w zakresie reakcji odpornościowych, mózg jest uprzywilejowany także pod względem komfortu termicznego. U różnych gatunków ssaków istnieją bardzo sprawne sposoby wybiórczego chłodzenia mózgu. Jednocześnie są obserwowane subtelne

zmiany temperatury mózgu związane ze stanem emocjonalnym. Wzbudzenie czynności bioelektrycznej mózgu (EEG) i aktywacja behawioralna prowadzą do zmian czynności neuronów ciała migdałowatego i kory ruchowej wywoływanych samym tylko wzrostem temperatury tych struktur — istotnych dla oceny sytuacji i zapoczątkowania akcji organizmu.

Układ limbiczny mózgu jest siedliskiem emocji i głównym ogniwem kontroli nawet najbardziej elementarnych form zachowania się: poszukiwanie pokarmu, wody, schronienia, osobników płci przeciwnej oraz unikanie szkodliwych bodźców. W kilku artykułach są analizowane różne aspekty funkcji układu limbicznego i poszczególnych struktur nerwowych wchodzących w jego skład. W. Trojnar w artykule *Fizjologiczny mechanizm nagrody* rozwija tezę, że aktywność organizmu jest uzależniona przede wszystkim od oceny emocjonalnej wartości bodźców środowiska, ich nagradzającej, motywacyjnej roli. Autorka opisuje modele doświadczalne pozwalające zmierzyć nagradzające właściwości bodźców oraz analizuje wyniki badań świadczące, że istotnym ogniwem mechanizmu nagrody jest układ dopaminergiczny śródmózgowia. Poznanie funkcjonowania „mózgowego układu nagrody” może przyczynić się do znalezienia skutecznych metod terapii takich zaburzeń jak żarłoczność, alkoholizm, narkomania i podobne.

Artykuł T. Werki *Ciało migdałowe — integrator informacji czuciowych i stanów motywacyjnych* dotyczy głównie funkcji kojarzeniowych tej struktury układu limbicznego. Wyniki autora dotyczące transferu reakcji unikania oraz analgezji postresowej świadczą o istotnej roli jądra centralnego ciała migdałowatego w opracowywaniu informacji czuciowych pod względem motywacyjnym. Analiza anatomicznego zróżnicowania ciała migdałowatego, połączeń neuronalnych poszczególnych jąder, a przede wszystkim efektów wybiórczych ich uszkodzeń sugerują, że ciało migdałowe uczestnicząc w analizie i przetwarzaniu informacji pochodzącej ze świata zewnętrznego w istotny sposób wpływa na procesy regulacji stanów motywacyjnych i dzięki temu określa adaptacyjne reakcje organizmu.

Strukturalnemu i funkcjonalnemu zróżnicowaniu najwyższego piętra układu nerwowego poświęcony jest artykuł A. Kosmal *Organizacja asocjacyjnej kory mózgowej płata czołowego*. Na przykładzie psa i małpy jest przedstawiony podstawowy schemat budowy anatomicznej kory mózgu. W ewolucji następują istotne zmiany zarówno krótkich połączeń pomiędzy przyległymi polami korowymi, jak również połączeń „asocjacyjnych” między odległymi polami korowymi. Cechą szczególną mózgu naczelnych jest wysoki stopień konwergencji połączeń sensorycznych w kilku niewielkich obszarach kory mózgowej — polach polimodalnych. Pola te łączą się ze sobą obustronnymi długimi asocjacyjnymi połączeniami zachowując jednocześnie silne związki ze strukturami limbicznymi i korą ruchową. Badania autorki sugerują, że u mięsożernych początki konwergencji różnych



systemów sensorycznych pojawiają się w strefie grzbietowej asocjacyjnej kory płata czołowego.

Funkcjonalną jednostką układu nerwowego, umożliwiającą reakcję organizmu na bodziec zewnętrzny lub wewnętrzny, jest odruch. Wiele odruchów utrwalonych jest genetycznie, inne są nabyte. Odruchy nabywane w ontogenezie umożliwiają prawidłową ocenę znaczenia różnych bodźców środowiska oraz wykorzystywanie poznanych relacji pomiędzy bodźcami a reakcjami organizmu. W artykule K. Zielińskiego *Warunkowanie a powstawanie asocjacji* jest rozwijana teza, że kojarzenie bodźców i doznań bliskich sobie w czasie i w przestrzeni jest podstawą tworzenia się asocjacji, natomiast wytwarzanie odruchów warunkowych wymaga ponadto dokonywania przez organizm oceny prawdopodobieństw występowania określonych zdarzeń.

W czterech ostatnich artykułach są omówione konsekwencje upośledzenia mechanizmów działania mózgu w wyniku procesów starzenia lub zmian chorobowych. O. Narkiewicz i J. Moryś w artykule *Hipokamp a zaburzenia pamięci w chorobie Alzheimera i starzeniu* opisują historię kształtowania się poglądów na funkcje hipokampa — struktury mózgu, która ze względu na swoją budowę komórkową, połączenia anatomiczne i znaczenie funkcjonalne przyciąga uwagę wielu badaczy. Autorzy podkreślają różnice w zmianach pamięci będących wynikiem pewnego spowolnienia procesów psychicznych w podeszłym wieku od ubytków pamięci spowodowanych procesem chorobowym. W artykule J. W. Błaszczyka *Kontrola stabilności postawy ciała* porównania między osobnikami młodymi i starszymi obrazują różnorodność strategii stosowanych do regulacji równowagi postawy ciała człowieka. Pochylona sylwetka ciała, strategia wolnych ruchów o zmniejszonej amplitudzie obserwowane u osób starszych są reakcjami przystosowawczymi pozwalającymi zachować aktywność ruchową przy osłabieniu mechanizmów nerwowych stabilizujących postawę. W kilku artykułach przy omawianiu działania dopaminy, neuroprzekaźnika produkowanego w istocie czarnej a działającego na neurony prążkowania, wymieniono chorobę Parkinsona jako przykład zaburzeń w obrębie tego układu. Artykuł A. Friedmana *Choroba Parkinsona — fakty, opinie, hipotezy*, w którym analizowane są dane dotyczące etiologii tej choroby świadczy, że długa jest droga od poznania podstawowych procesów biochemicznych i fizjologicznych do wykrycia przyczyn określonego schorzenia.

Zeszyt zamyka artykuł J. Majkowskiego *Kindling — koncepcja patogenezы niektórych zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych*. Kindling oznacza wzrost odpowiedzi neuronalnych w następstwie słabego, stosowanego wielokrotnie i z długimi przerwami drażnienia elektrycznego, chemicznego lub zmysłowego działającego na niewielki obszar mózgu. Miejscowe zmiany wywołwane tego rodzaju drażnieniem często prowadzą do powstania ogniska padaczkowego. Główna uwaga autora skoncentrowana jest jednak na zmianach uogólnionych, prowadzących do trwałych zmian reakcji bioelektrycznych i behawioralnych.

Obserwacje świadczące o postępującym charakterze rozwoju, zarówno ogniska padaczkowego jak i psychoz, są podstawą sformułowanej przez autora hipotezy o mechanizmach utrwalania nieprawidłowej czynności mózgu.

Wszystkie te artykuły nie stanowią pełnego przeglądu wiedzy o mechanizmach, dzięki którym mózg zdolny jest koordynować i integrować różnorodne reakcje przystosowawcze organizmu. Są one jednak dobrą ilustracją dokonywującej się na naszych oczach zmiany zainteresowań badawczych w neurofizjologii. Zgodnie z tendencjami nauki światowej, w Polsce zapoczątkowano niespełna dziesięć lat temu organizację wspólnych badań nad biochemicznymi i fizjologicznymi mechanizmami oddziaływań między komórkami jako podstawy funkcjonowania bardziej skomplikowanych układów, a zwłaszcza mózgu — najbardziej złożonego organu wytworzonego w procesie ewolucji. Większość autorów, którzy zechcieli poświęcić swój czas i przygotować prace przeglądowe do tego zeszytu, uczestniczyła w tych badaniach zorganizowanych i koordynowanych przez Instytut Nenckiego, placówkę obchodzącą w roku bieżącym 75-lecie swojego istnienia.

Kompleksowe badania poznawcze ukierunkowane na potrzeby kliniki są istotą realizowanej od kilku lat „Dekady Badań nad Mózgiem”, nie mającego precedensu przedsięwzięcia naukowo-organizacyjnego. Przyczyną powszechnego poparcia potrzeby koncentracji badań nad mózgiem wynika z wyzwań cywilizacyjnych współczesnego świata. Choroby i uszkodzenia mózgu stanowią jedno z istotnych zagrożeń. Liczne organizacje naukowe z Międzynarodową Organizacją Badań nad Mózgiem na czele oraz szereg krajów przyłączyło się do inicjatywy Kongresu Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej. W uchwale przyjętej przez Zgromadzenie Ogólne PAN w dniu 6 grudnia 1991 i skierowanej do Sejmu i Senatu Rzeczypospolitej Polskiej z apelem o przyłączenie się naszego kraju do „Dekady Badań nad Mózgiem” między innymi czytamy:

„Mózg jako najdoskonalsze narzędzie badawcze i twórcze, podłoże życia duchowego i emocjonalnego człowieka oraz najbardziej efektywny układ regulacyjny w biologii stanął wobec wyzwania poznania samego siebie. Rozwój biologii i patologii molekularnej, wiedzy o przekazywaniu impulsów i o międzykomórkowych oddziaływaniach, mechanizmach pamięci oraz regulacji emocji sprawiły, że podjęcie tego wyzwania staje się realne”.

To wezwanie polskich uczonych do władz naszego kraju pozostało bez echa. Niniejszy zbiór prac przeglądowych jest kolejnym dowodem, że Polskę stać na przygotowanie i realizację wielodyscyplinarnego programu badań, który byłby wkładem do ogólnoświatowego wysiłku.

Dziękuję wszystkim autorom za ich udział w doskonaleniu koncepcji tego zeszytu i wkład w jego realizację. Dziękuję również kolegom, a zwłaszcza Leszkowi Kaczmarkowi, Olgierdowi Narkiewiczowi, Janowi Ryżewskiemu i Bogusławowi Żernickiemu za pomoc w redagowaniu maszynopisów i wskazówki terminologiczne.

