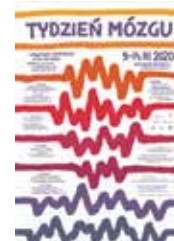


TY ŚPISZ, A ON PRACUJE – ROLA UKŁADU GLIMFATYCZNEGO W USPRAWNIANIU PRACY MÓZGU

Marta Obara-Michlewska (Warszawa)



Streszczenie

Układ glimfatyczny pełni w mózgu rolę układu limfatycznego. Termin ten oraz mechanizm działania, zaproponowała w 2012 roku Profesor Maiken Nedergaard z Uniwersytetu w Rochester (USA). Litera „g” w nazwie pochodzi od słowa „glej”, czyli komórek glejowych, astrocytów, które współuczestniczą w działaniu układu glimfatycznego. Zasada działania układu glimfatycznego polega na usuwaniu zbędnych produktów przemiany materii, wymienianych z płynu międzykomórkowego do przepływającego wzdłuż przestrzeni okołonaczyniowych płynu mózgowo-rdzeniowego. Następnie płyn mózgowo-rdzeniowy, zawierający przeznaczone do usunięcia metabolity, odprowadzany jest z mózgu do szyjnych i oponowych naczyń limfatycznych. W procesie tym pośredniczą astrocyty, na wypustkach których ulega ekspresji białko akwaporyna 4, będąca kanałem transportującym wodę i w ten sposób ukierunkowująca krążenie płynów w mózgu. Wykazano, że układ glimfatyczny działa aktywniej podczas snu, co stanowi uzupełnienie teorii dotyczących znaczenia snu dla fizjologii ssaków: w jego trakcie następuje detoksykacja mózgu z gromadzących się, potencjalnie szkodliwych, produktów przemiany materii. Ponadto zaobserwowano, że zaburzenia funkcji układu glimfatycznego towarzyszą stanom patologicznym układu nerwowego, takim jak choroba Alzheimera, Parkinsona, udar krwotoczny, urazy, encefalopatia wątrobowa. Otwartym pozostaje pytanie, kluczowe dla opracowania skutecznych terapii, czy dysfunkcja układu glimfatycznego związana z tymi zaburzeniami jest ich przyczyną czy skutkiem. Układ glimfatyczny wzbudza wiele kontrowersji, a ponieważ większość dotychczasowych eksperymentów przeprowadzono na myszach, konieczne są dalsze badania, zmierzające do pełnego wyjaśnienia mechanizmu działania układu glimfatycznego i jego roli w patofizjologii ośrodkowego układu nerwowego.

Abstract

The glymphatic system constitutes an analogue of the lymphatic system in the brain due to absence of lymphatic vessels in brain tissue. The term ‘glymphatic system’ and the mechanism of its action was proposed by Professor Maiken Nedergaard from Rochester University in 2012. The letter ‘g’ stands for “glia”, i.e. glial cells, astrocytes, taking part in the glymphatic system function. The principle of the glymphatic system action involves exchange of metabolism waste products between interstitial fluid and cerebro-spinal fluid. The influx of the latter takes place along perivascular spaces around arteries penetrating the brain parenchyma. Astrocytes contribute to this process by expression of water channel aquaporin 4 that directs the fluid circulation in the brain. It was shown that glymphatic system is the most active during sleep and during this time the brain is detoxicated and cleared from the excessive, potentially harmful, cellular waste. This hypothesis extends understanding of the fundamental role of sleep. Moreover, dysfunction of the glymphatic system was shown to accompany central nervous system disorders, such as Alzheimer, Parkinson disease, haemorrhagic stroke, injury, hepatic encephalopathy. Whether glymphatic system dysfunction is a cause or a consequence of the disease, remains to be established in order to establish effective treatment. The glymphatic system still raises controversies and since most of the experiments were conducted using mouse models, further research is required to fully elucidate the glymphatic system mechanism of action and its role in the central nervous system pathophysiology.

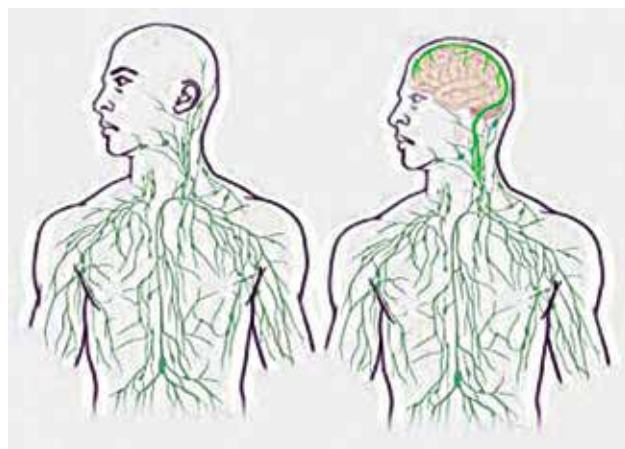
Wprowadzenie

Ze względu na najwyższy stopień istotności i skomplikowania funkcji pełnionych przez mózg, praca tego wyjątkowego narządu podlega ścisłej, precyzyjnej regulacji. Zaangażowanym w neuroprzekaznictwo neuronom partnerują astrocyty, jeden z typów komórek glejowych obecnych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Astrocyty wspomagają pracę neuronów poprzez modulowanie neurotransmisji oraz utrzymywanie homeostazy: wychwytyują zwrotnie nadmiar neuroprzekazników z przestrzeni synaptycznej, regulują pH i stężenie jonów K^+ , transportują wodę, wydzielają substancje troficzne i przeciwzapalne, stanowią element bariery krew–mózg [48].

W utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania mózgu i jego homeostazy istotną rolę odgrywa także krążenie krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). PMR jest produkowany w objętości ok. 500 ml dziennie w splocie naczyniówkowym układu komorowego. PMR wypełnia przestrzeń podpajęczynówkową i kanał rdzenia kręgowego, działając także jako mechaniczna osłona mózgu [12].

Mózg, mimo relatywnie małej w stosunku do reszty ciała masy, zużywa aż 20% energii produkowanej przez organizm. Wskazuje to na fakt, że jego niezwykle wysoka aktywność metaboliczna musi mieć konsekwencje także w postaci dużej ilości zbędnych produktów przemiany materii, które – gdyby ulegały akumulacji – zatrzymałyby ten niezwykle skomplikowany i wrażliwy zarazem organ. W jaki sposób są więc usuwane z mózgu szkodliwe i zbędne związki chemiczne? Zagadnieniem tym zajęła się Profesor Maiken Nedergaard z Uniwersytetu w Rochester (USA), która na podstawie analizy dotychczasowej wiedzy i przeprowadzonych badań zaproponowała, że za proces fizjologicznej detoksykacji mózgu odpowiada tzw. „układ glimfatyczny” [16, 18]. Według przedstawionej przez nią hipotezy, układ glimfatyczny stanowi dla mózgu odpowiednik układu limfatycznego. Analogia między tymi układami dotyczy jednakże tylko funkcji, nie budowy. Układ limfatyczny składa się z rozmieszczonych w całym ciele naczyń limfatycznych, którymi płynie limfa, oraz narządów (grasicy, śledziony, węzłów chłonnych, migdałków, szpiku kostnego). Oprócz wspomagania pracy układu odpornościowego, główną funkcją układu limfatycznego jest zbieranie z tkanek nadmiaru płynu tkankowego oraz zbędnych produktów przemiany materii i odprowadzanie ich z powrotem do krwi żyłnej, skąd ulegają filtracji w nerkach i wydaleniu. Naczyń limfatycznych nie ma jedynie w mózgu. Do niedawna uważano, że nie ma ich nawet w obrębie czaszki,

jednak najnowsze badania, przeprowadzone zarówno na myszach, jak i na ludziach wskazują, że naczynia limfatyczne mogą znajdować się przy powierzchni mózgu, pomiędzy oponami mózgowymi [2, 5, 26], a także u podstawy czaszki [4] (Ryc. 1). Choć obecność tych naczyń wpływa na usprawnienie przepływu PMR, to – ponieważ nie wnikają one w tkankę mózgu – ich działanie może być uzupełniane przez pracę układu glimfatycznego [15]. W tym momencie należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że kwestia układu glimfatycznego wciąż budzi wiele kontrowersji, pogłęgowanych przez odkrycie oponowych naczyń limfatycznych, i skłania do kolejnych badań.



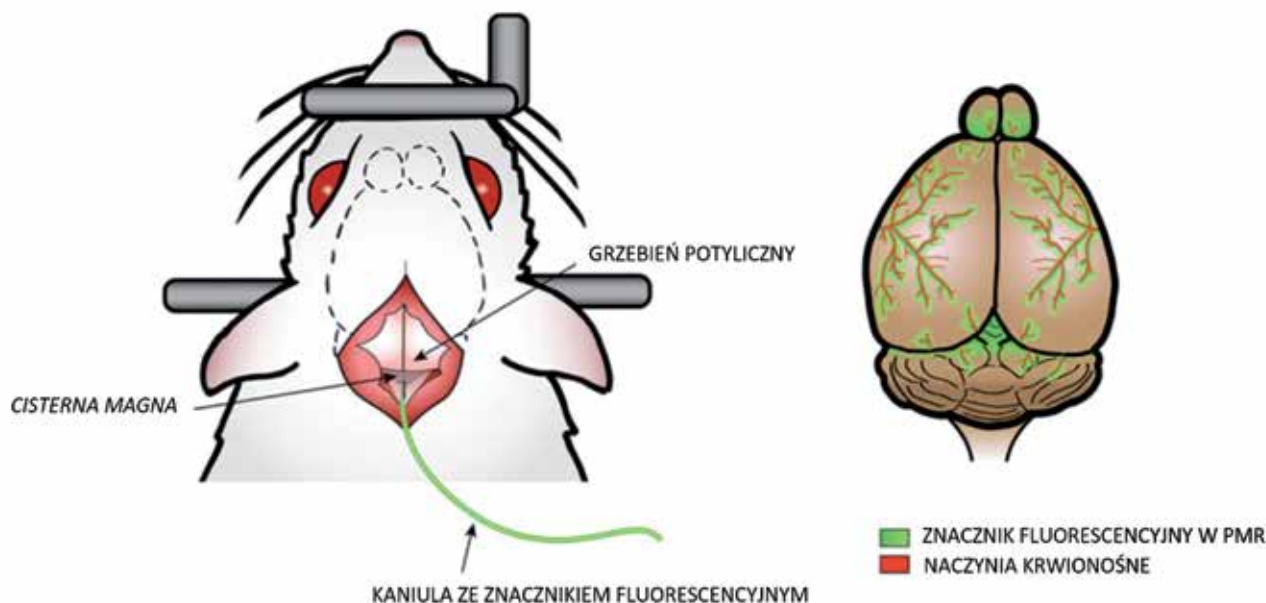
Ryc. 1. Schemat układu limfatycznego przed i po odkryciu naczyń limfatycznych położonych pod oponą twardą mózgu. <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/lymphatic-vessels-discovered-central-nervous-system>

Technika badania układu glimfatycznego

Technika stosowana do badań nad układem glimfatycznym polega na wprowadzeniu do krwiobiegu lub PMR znacznika kontrastowego (najczęściej opartego na gadolinie, pierwiastku o właściwościach paramagnetycznych) lub znacznika fluorescencyjnego. Iniekcji znacznika gadolinowego u ludzi dokonywano dożylnie lub do kanału rdzenia kręgowego, a następnie wykonywano u nich obrazowanie rezonansem magnetycznym (MRI; ang. *magnetic resonance imaging*) [2]. U myszy sondę fluorescencyjną wprowadzano bezpośrednio do PMR, np. do tzw. zbiornika wielkiego (łac. *cisterna magna*) [16, 43]. Rozmieszczenie i dynamikę przemieszczania się znacznika (gadolinowy lub fluorescencyjny) trafiającego do mózgu bezpośrednio z PMR lub z krwiobiegu można obrazować zarówno przyżyciowo (MRI lub przezczaszkowo z użyciem mikroskopu dwufotonowego, charakteryzującego się lepszą penetracją tkanki przy zmniejszonej fototoksyczności), jak i w próbkach pobranych po uśmierceniu zwierzęcia (konwencjo-

nalny mikroskop fluorescencyjny). Ponadto stosuje się znaczniki o różnej wielkości molekularnej, dzięki czemu można wnioskować np. co do przepuszczalności naczyń krwionośnych. Schemat podawania znacznika oraz rozmieszczenia znacznika w mózgu zamieszczono na rycinie 2.

PMR znajdujący się w przestrzeni podpajęczynówkowej wnika głębiej w tkankę mózgu wzdłuż tętnic, wokół których znajduje się przestrzeń okołonaczyniowa, tzw. przestrzeń Virchowa–Robina. Przestrzeń ta, w miarę jak naczynia stają się coraz cieńsze i przechodzą w kapilary, również się zacieśnia.



Ryc. 2. Schemat podawania znacznika fluorescencyjnego do zbiornika płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) cisterna magna (grzebień potyliczny służy jako punkt orientacyjny, względem którego wykonuje się nacięcie i – po odsunięciu mięśni – odsłania lokalizację cisterny magny, do której następuje wkłucie) oraz rozmieszczenie znacznika w mózgu, w przestrzeniach okołonaczyniowych. Według Ramos et al., 2019 [43].

Mechanizm działania układu limfatycznego

Koncepcja działania układu limfatycznego polega na wymianie substancji (białek, jonów, tłuszczów etc. – zbędnych produktów komórkowej przemiany materii) pomiędzy PMR a płynem międzykomórkowym. Kiedy te dwa płyny kontaktują się ze sobą, wymiana substancji zachodzi dzięki tzw. przepływowi konwekcyjnemu (ang. *convection*, *bulk flow*).

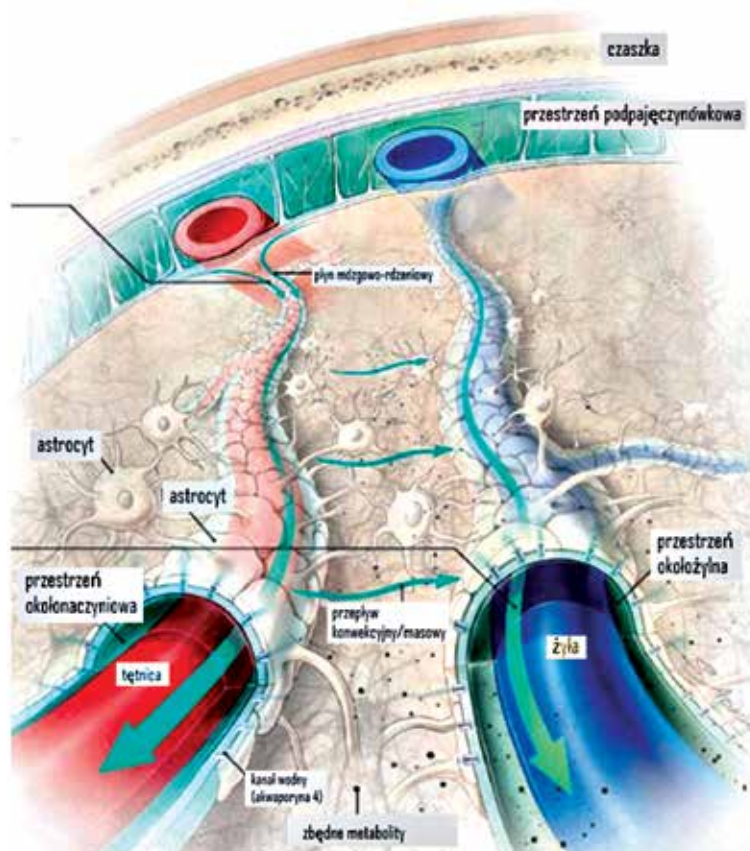
Mózg składa się w ok. 85% z wody, z czego 60–68% to woda znajdująca się wewnątrz komórek, w cytoplazmie. Z pozostałej ilości 10% stanowi woda obecna w krwi, 12–20% to woda wypełniająca przestrzeń między komórkami (płyn międzykomórkowy), a ok. 10% to PMR [41]. Jak wspomniano, PMR wypełnia przestrzeń podpajęczynówkową, układ komorowy i kanał rdzenia kręgowego. Ponieważ produkowany w splocie naczyniówkowym PMR jest jednocześnie cały czas reabsorbowany do naczyń krwionośnych, następuje jego przepływ, wspomagany przez pulsację naczyń krwionośnych wywołaną przez pracę serca oraz – w mniejszym stopniu – ruchy mięśni oddechowych [17].

Elementem, ograniczającym przestrzeń okołonaczyniową są wypustki astrocytów, które niemal w 100% pokrywają powierzchnię kapilar, współtworząc w ten sposób barierę krew–mózg. PMR, po tym jak przebędzie drogę od splotu naczyniówkowego i przez przestrzeń podpajęczynówkową, w trakcie przechodzenia wzdłuż przestrzeni okołonaczyniowych i dalej, pomiędzy komórkami, zastępuje „zużyty” płyn międzykomórkowy i zostaje, wraz ze zbędnymi, szkodliwymi metabolitami, odprowadzony z mózgu. Uważa się, że PMR (woda i rozpuszczone w niej substancje) jest wchłaniany do układu krwionośnego w zatokach opony twardej przez ziarnistości pajęczynówki (dokąd trafia z powrotem szlakami okołozylowymi) i/lub przemieszcza się wzdłuż nerwów czaszkowych (głównie węchowego) i korzeni nerwowych do przewodów limfatycznych szyjnych, a – według najnowszych odkryć – także naczyń limfatycznych w obrębie opony twardej [41, 44]. Schematyczny rysunek przedstawiający działanie układu limfatycznego przedstawiono na rycinie 3.

Nowością w koncepcji układu limfatycznego jest wykazanie zaangażowania astrocytów w opisany powyżej proces wymiany PMR i płynu międzykomórkowego.

Astrocyty są komórkami, w których ulega ekspresji kanał wodny akwaporyna 4 (Aqp4). Białko to, obecne głównie w wypustkach astrocytów kontaktujących się z naczyniami krwionośnymi, wydajnie i selektywnie transportuje wodę [30, 35].

niej na skutek kurczenia się wypustek astrocytów. Ponadto stwierdzono, że uprzednie podanie do *cisterna magna* inhibitorów układu adrenergicznego, blokujących efekt noradrenaliny, również powoduje zwiększenie akumulacji znacznika w mózgu, rozu-



Ryc. 3. Schemat przedstawiający działanie układu glimfatycznego. Według Nedergaard i Goldman, 2016 [36].

Badacze z grupy Nedergaard wykazali, że u transgenicznym myszy, u których dokonano knock-outu (KO) Aqp4 (modyfikacji genetycznej polegającej na usunięciu Aqp4) z astrocytów, dochodzi do upośledzenia funkcji układu glimfatycznego. Obserwując penetrację znacznika fluorescencyjnego w mózgu u myszy Aqp4 KO stwierdzono spowolnienie napływu PMR i redukcję wymiany płynu międzykomórkowego w porównaniu do zwierząt kontrolnych [16].

Funkcje i regulacja aktywności układu glimfatycznego – implikacje dla chorób OUN

Nedergaard i współpracownicy odkryli, że układ glimfatyczny jest aktywniejszy podczas snu [50]. Stwierdzili, że u badanych myszy zdecydowanie więcej znacznika penetruje w głąb tkanki mózgowej podczas snu, zarówno naturalnego, jak i wywołanego anestezją. Było to związane ze zwiększeniem się ilości płynu międzykomórkowego, najprawdopodob-

mianej jako aktywację układu glimfatycznego [50]. Uważa się, że noradrenalina, współdziałając z innymi neuromodulatorami, pośredniczy w przejściu ze snu w stan czuwania i umożliwia układowi nerwowemu odpowiadanie na bodźce i ich przetwarzanie [7].

Na tej podstawie sformułowano hipotezę, która może przyczynić się do pełnego wyjaśnienia, dlaczego sen jest niezbędny ludziom i wszystkim innym ssakom. Według Nedergaard podczas snu następuje aktywacja układu glimfatycznego i wskutek jego działania następuje detoksykacja mózgu ze wszystkich zbyteknych substancji, akumulujących się podczas okresu dobowej aktywności. Pozbawienie mózgu snu skutkuje akumulowaniem się potencjalnie szkodliwych substancji [50]. Dlatego sen jest niezbędny dla przetrwania, a jego niedobór jest szkodliwy, a wręcz niebezpieczny, prowadząc do zmian nastroju (drażliwość, nadpobudliwość), zaburzeń poznawczych i pamięci, halucynacji, a w skrajnych sytuacjach śmierci. Odpowiednia ilość snu jest niezbędna dla rozwoju układu nerwowego [6].

Badania wykazały również, że markerem stanu snu oraz aktywności, jest poziom mleczanu, którego poziom jest wyższy w stanie czuwania i spada podczas snu [27]. Synteza mleczanu z glukozy bądź glikogenu, przeprowadzana w astrocytach, a stymulowana między innymi przez noradrenalinę, umożliwia m.in. zapewnienie prawidłowego poziomu energii neuronom [31, 38]. Przeprowadzenie prostego doświadczenia pozwoliło stwierdzić, że także pozycja ciała ma wpływ na funkcjonowanie układu glimfatycznego – obniżenie głowy w stosunku do reszty ciała obniżało jego aktywność, co wyrażało się mniejszą ilością mleczanu odprowadzanego do szyjnych węzłów chłonnych [27].

Badania wskazują także, że układ glimfatyczny pracuje sprawniej w przypadku zwierząt młodych – u osobników starszych penetracja znacznika fluorescencyjnego do mózgu była znacznie mniejsza, zaburzenia funkcji układu glimfatycznego korelowały z pogłębiającymi się z wiekiem nieprawidłowościami w ekspresji Aqp4 [21]. Odpowiadałoby to potocznie rozumieniu starzenia się jako zmniejszeniu sprawności układu nerwowego. Ponadto myszom przed iniekcją znacznika fluorescencyjnego do mózgu podawano β -amyloid, czyli białko, które gromadzi się w postaci złogów u chorych na chorobę Alzheimera [8]. Stwierdzono, że proces usuwania β -amyloidu za pomocą układu glimfatycznego przebiegał sprawniej podczas snu i u zwierząt młodszych [21]. Badania z wykorzystaniem myszy transgenicznych APP/PS1, będących modelem choroby Alzheimera charakteryzującym się wysokim poziomem amyloidu β , ujawniły, że u tych zwierząt funkcja układu glimfatycznego jest wyraźnie upośledzona. Co istotne, zaburzenia funkcji układu glimfatycznego poprzedzały pojawianie się złogów amyloidowych, dając nadzieję na wczesny marker diagnostyczny [39].

W kolejnej pracy implikującej udział układu glimfatycznego w patomechanizmie choroby Alzheimera wykazano, że układ glimfatyczny pośredniczy w rozprowadzaniu w mózgu apolipoproteiny E (apoE) [3], czyli cząsteczki odpowiedzialnej m.in. za transport cholesterolu i prawidłową funkcję komórek śródbłonna naczyń krwionośnych. ApoE jest glikoproteiną polimorficzną, tj. występuje w kilku izoformach, przy czym obecność apoE4 wiązana jest ze zwiększonym ryzykiem zmian miażdżycowych i zachorowania na chorobę Alzheimera [23]. Dostarczanie apoE do neuronów, którym jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania, było zależne od obecności Aqp4, a także przebiegało sprawniej podczas snu [3]. Zaangażowanie układu glimfatycznego w patomechanizm choroby Alzheimera zaproponowane przez badaczy

z grupy Nedergaard [3, 16, 21] spotkało się z dużym zainteresowaniem ze względu na implikacje kliniczne: zarówno poznanie przyczyny choroby Alzheimera, jak i strategię terapeutyczne, potencjalnie uwzględniające modulowanie działania układu glimfatycznego. Jednak dostępne badania pochodzą jak dotąd niemal wyłącznie z grupy prof. Nedergaard i wymagają potwierdzenia w innych układach doświadczalnych. Powyższe przypuszczenia, że układ glimfatyczny jest istotny dla prawidłowych funkcji poznawczych, oparte na badaniach na zwierzętach, zdają się jednak potwierdzać niedawne badania przeprowadzone na ludziach [45, 46]. Podczas obrazowania rezonansem magnetycznym u dwóch grup chorych – z nieprawidłowym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym (zaburzeniami przepływu PMR) oraz ze zdiagnozowanym otępieniem – stwierdzono opóźnienie odprowadzania kontrastu gadolinowego w porównaniu do zdrowych ochotników. W tym przypadku upośledzenie działania układu glimfatycznego polegało więc na nieprawidłowym odprowadzaniu PMR [46].

Kolejnym czynnikiem, który – obok snu – stymuluje układ glimfatyczny, jest aktywność fizyczna. Myszy, które dobrowolnie podejmowały aktywność, tj. biegały w kołowrotku, charakteryzowały się większą penetracją znacznika w mózgu i zwiększonym usuwaniem amyloidu β . U zwierząt tych następował wzrost poziomu Aqp4 w mózgu w stosunku do stanu sprzed treningów, a jej rozmieszczenie lepiej odwzorowywało kontakt astrocytów z naczyniami krwionośnymi. Czas, jaki myszy spędziły w kołowrotku, korelował pozytywnie nie tylko z aktywnością układu glimfatycznego, ale także z dobrze znanym pozytywnym wpływem aktywności fizycznej na sprawność intelektualną [32]: chętniej biegające myszy lepiej radziły sobie w testach pamięci. U myszy tych zwiększała się ilość dendrytów, kolców dendrytycznych i gęstości synaptycznych, umożliwiających formowanie się połączeń nerwowych (synaps) a więc struktur odpowiedzialnych za plastyczność neuronalną [11].

Jako ciekawostkę podać można badanie, które wskazuje, że wzrost aktywności układu glimfatycznego, a więc potencjalnie pożądaný efekt, wywołuje umiarkowane spożycie alkoholu. U myszy, które przyjmowały ilość alkoholu odpowiadającą (w przeliczeniu na ok. 60 kg masy ciała) kieliszкови wina, stwierdzano większą penetrację znacznika fluorescencyjnego w mózgu, zarówno po jednorazowym, jak i po dłuższym czasie podawania. Jednakże u grupy zwierząt, które narażano na trzykrotnie większą dawkę alkoholu, zaobserwowano znaczne upośledzenie działania układu glimfatycznego [28]. Za zahamowanie

aktywności układu limfatycznego w sytuacji ostrego zatrucia alkoholem może odpowiadać obniżenie pulsacyjnej aktywności naczyń krwionośnych w mózgu, odpowiedzialnej za przepływ PMR, natomiast w przypadku chronicznego nadużywania alkoholu przyczyniać się mogła utrata prawidłowego rozmieszczenia Aqp4 w wypustkach astrocytów [25]. Z powyższych dwóch badań można by wysnuć zbyt entuzjastyczny wniosek, że aktywność fizyczna i kieliszek wina przyczyniają się do polepszenia pracy mózgu. Należy jednak pamiętać, że efekt alkoholu na aktywność układu limfatycznego człowieka nie został jak dotąd zbadany i zanim to nastąpi, należy wstrzymać się z próbami modulowania jego funkcji alkoholem.

Postuluje się, że oprócz choroby Alzheimera, dysfunkcja układu limfatycznego może przyczyniać się do takich patologii OUN jak choroba Parkinsona [51], urazy [14, 40], udar krwotoczny [9, 24, 29, 42], migrena [47], jaskra [49], encefalopatia wątrobowa [10, 37]. Układ limfatyczny może być także zaangażowany w patomechanizm cukrzycy typu 2 [19], która z kolei może przyczyniać się do zwiększenia ryzyka wystąpienia demencji i zaburzeń procesów poznawczych [20, 34].

Podsumowanie

Układ limfatyczny nie stanowi odrębnej struktury anatomicznej, a więc jego odkrycie w dużej mierze polegało na nowym ujęciu dotychczasowej wiedzy, która była niewystarczająca do pełnego wytłumaczenia kwestii samooczyszczania się mózgu. Ważnym elementem w teorii układu limfatycznego jest zaangażowanie astrocytów, dotychczas pomijane w rozważaniach nad krążeniem PMR.

Układ limfatyczny nieustannie wzbudza wiele kontrowersji, szczególnie w kwestii mechanizmu wymiany substancji między płynem międzykomórkowym a PMR. Wątpliwości dotyczą pytania, czy wymiana zachodzi na drodze dyfuzji, czy też przepływu masowego (ang. *convective/bulk flow*) [13]. Na chwilę obecną badacze zdają się zgadzać, że prawdopodobnie mają miejsce oba procesy [1]. Także udział astrocytarnej Aqp4 był poddawany w wątpliwość, jednak jej zaangażowanie w mechanizm działania układu limfatycznego zostało potwierdzone przez niezależną metaanalizę wszystkich badań przeprowadzonych przez różne grupy badawcze [33]. Niezależnie od kontrowersji czy wątpliwości, koncepcja układu limfatycznego stanowi znaczący wkład w rozwój neuronauki, także pośrednio, poprzez zainicjowanie dyskusji i nowych badań, które doprowadziły np. do odkrycia naczyń limfatycznych obecnych w oponie twardej mózgu. Układ limfatyczny, ulegający aktywacji podczas snu, stanowi również próbę odpowiedzi na wciąż otwarte pytanie o rolę snu, fundamentalną dla prawidłowej pracy mózgu [22]. Aktualne pozostaje również pytanie, czy dysfunkcja układu limfatycznego stanowi przyczynę, czy też konsekwencję takich chorób układu nerwowego, jak na przykład choroba Alzheimera. Znalezienie odpowiedzi na to pytanie może przybliżyć do opracowania strategii terapeutycznych i profilaktycznych.

Układ limfatyczny zasłynął także w literaturze popularnonaukowej. Chętnie rozważano jak naturalnymi sposobami uaktywnić układ limfatyczny, wspomóc detoksykację mózgu, a tym samym usprawnić jego pracę, a nawet zapobiec chorobom neurodegeneracyjnym i opóźnić procesy starzenia. Nauka nie przyniosła rewelacji – nadal zdrowy sen i aktywność fizyczna pozostają najlepszą rekomendacją.

Bibliografia

1. Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, Janigro D, Thorne RG. (2018) The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathol.*; 135:387–407
2. Absinta M, Ha SK, Nair G, Sati P, Luciano NJ, Palisoc M, Louveau A, Zaghloul KA, Pittaluga S, Kipnis J, Reich DS. (2017) Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. *Elife.*; 6
3. Achariyar TM, Li B, Peng W, Verghese PB, Shi Y, McConnell E, Benraiss A, Kasper T, Song W, Takano T, Holtzman DM, Nedergaard M, Deane R. (2016) Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation. *Mol. Neurodegener.*; 11:74
4. Ahn JH, Cho H, Kim JH, Kim SH, Ham JS, Park I, Suh SH, Hong SP, Song JH, Hong YK, Jeong Y, Park SH, Koh GY. (2019) Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid. *Nature*; 572:62–66

5. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M, Wiig H, Alitalo K. (2015) A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J.Exp.Med.*; 212:991–999
 6. Atrooz F, Salim S. (2020) Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation. *Adv.Protein Chem.Struct. Biol.*; 119:309–336
 7. Berridge CW, Schmeichel BE, Espana RA. (2012) Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med.Rev.*; 16:187–197
 8. Fan L, Mao C, Hu X, Zhang S, Yang Z, Hu Z, Sun H, Fan Y, Dong Y, Yang J, Shi C, Xu Y. (2019) New Insights Into the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Front Neurol.*; 10:1312
 9. Gaberel T, Gakuba C, Goulay R, Martinez De LS, Hanouz JL, Emery E, Touze E, Vivien D, Gauberti M. (2014) Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: a new target for fibrinolysis? *Stroke*; 45:3092–3096
 10. Hadjihambi A, Harrison IF, Costas-Rodriguez M, Vanhaecke F, Arias N, Gallego-Duran R, Mastitskaya S, Hosford PS, Olde Damink SWM, Davies N, Habtesion A, Lythgoe MF, Gourine AV, Jalan R. (2019) Impaired brain glymphatic flow in experimental hepatic encephalopathy. *J.Hepatol.*; 70:40–49
 11. He XF, Liu DX, Zhang Q, Liang FY, Dai GY, Zeng JS, Pei Z, Xu GQ, Lan Y. (2017) Voluntary Exercise Promotes Glymphatic Clearance of Amyloid Beta and Reduces the Activation of Astrocytes and Microglia in Aged Mice. *Front Mol.Neurosci.*; 10:144
 12. Hladky SB, Barrand MA. (2016) Fluid and ion transfer across the blood–brain and blood–cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids Barriers.CNS.*; 13:19
 13. Hladky SB, Barrand MA. (2019) Is solute movement within the extracellular spaces of brain gray matter brought about primarily by diffusion or flow? A commentary on “Analysis of convective and diffusive transport in the brain interstitium” *Fluids and Barriers of the CNS* (2019) 16:6 by L. Ray, J.J. Iliff and J.J. Heys. *Fluids Barriers.CNS.*; 16:24
 14. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L, Singh I, Deane R, Nedergaard M. (2014) Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J.Neurosci.*; 34:16180–16193
 15. Iliff JJ, Goldman SA, Nedergaard M. (2015) Implications of the discovery of brain lymphatic pathways. *Lancet Neurol.*; 14:977–979
 16. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M. (2012) A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci.Transl.Med.*; 4:147ra111
 17. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, Plog BA, Liao Y, Deane R, Nedergaard M. (2013) Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF–interstitial fluid exchange in the murine brain. *J.Neurosci.*; 33:18190–18199
 18. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. (2015) The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem.Res.*; 40:2583–2599
 19. Jiang Q, Zhang L, Ding G, Davoodi-Bojd E, Li Q, Li L, Sadry N, Nedergaard M, Chopp M, Zhang Z. (2017) Impairment of the glymphatic system after diabetes. *J.Cereb.Blood Flow Metab*; 37:1326–1337
 20. Kim YK, Nam KI, Song J. (2018) The Glymphatic System in Diabetes-Induced Dementia. *Front Neurol.*; 9:867
 21. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, Xie L, Kang H, Xu Q, Liew JA, Plog BA, Ding F, Deane R, Nedergaard M. (2014) Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann. Neurol.*; 76:845–861
 22. Krueger JM, Frank MG, Wisor JP, Roy S. (2016) Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Med.Rev.*; 28:46–54
 23. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy (2013). *Nat.Rev.Neurol.*; 9:106–118
 24. Liu E, Sun L, Zhang Y, Wang A, Yan J. (2020) Aquaporin4 Knockout Aggravates Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage Through Impairment of the Glymphatic System in Rat Brain. *Acta Neurochir.Suppl*; 127:59–64
 25. Liu Q, Yan L, Huang M, Zeng H, Satyanarayanan SK, Shi Z, Chen D, Lu JH, Pei Z, Yao X, Su H. (2019) Experimental alcoholism primes structural and functional impairment of the glymphatic pathway. *Brain Behav.Immun.*
-

26. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. (2015) Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*; 523:337–341
27. Lundgaard I, Lu ML, Yang E, Peng W, Mestre H, Hitomi E, Deane R, Nedergaard M. (2017) Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 2017; 37:2112–2124
28. Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, Vinitzky HS, Reeves BC, Peng S, Lou N, Hussain R, Nedergaard M. (2018) Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Sci.Rep.*; 8:2246
29. Luo C, Yao X, Li J, He B, Liu Q, Ren H, Liang F, Li M, Lin H, Peng J, Yuan TF, Pei Z, Su H. (2016) Paravascular pathways contribute to vasculitis and neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage independently of glymphatic control. *Cell Death.Dis.*; 7:e2160
30. Mader S, Brimberg L. (2019) Aquaporin–4 Water Channel in the Brain and Its Implication for Health and Disease. *Cells*; 8
31. Magistretti PJ, Allaman I. (2018) Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat.Rev.Neurosci.*; 19:235–249
32. Mandolesi L, Polverino A, Montuori S, Foti F, Ferraioli G, Sorrentino P, Sorrentino G. (2018) Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing: Biological and Psychological Benefits. *Front Psychol.*; 9:509
33. Mestre H, Hablitz LM, Xavier AL, Feng W, Zou W, Pu T, Monai H, Murlidharan G, Castellanos Rivera RM, Simon MJ, Pike MM, Pla V, Du T, Kress BT, Wang X, Plog BA, Thrane AS, Lundgaard I, Abe Y, Yasui M, Thomas JH, Xiao M, Hirase H, Asokan A, Iliff JJ, Nedergaard M. (2018) Aquaporin–4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *Elife.*; 7
34. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. (2015) Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*; 1353:60–71
35. Nagelhus EA, Ottersen OP. (2013) Physiological roles of aquaporin–4 in brain. *Physiol Rev.*; 93:1543–1562
36. Nedergaard M, Goldman SA. (2016) BRAIN DRAIN. *Sci.Am.*; 314:44–49
37. Obara-Michlewska M, Ding F, Popek M, Verkhratsky A, Nedergaard M, Zielinska M, Albrecht J. (2018) Interstitial ion homeostasis and acid–base balance are maintained in oedematous brain of mice with acute toxic liver failure. *Neurochem.Int.*; 118:286–291
38. Pellerin L, Pellegrini G, Bittar PG, Charnay Y, Bouras C, Martin JL, Stella N, Magistretti PJ. (1998) Evidence supporting the existence of an activity-dependent astrocyte–neuron lactate shuttle. *Dev.Neurosci.*; 20:291–299
39. Peng W, Achariyar TM, Li B, Liao Y, Mestre H, Hitomi E, Regan S, Kasper T, Peng S, Ding F, Benveniste H, Nedergaard M, Deane R. (2016) Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer’s disease. *Neurobiol.Dis.*; 93:215–225
40. Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, Peng W, Liao Y, Lou N, Deane R, Nedergaard M. (2015) Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. *J.Neurosci.*; 35:518–526
41. Plog BA, Nedergaard M. (2018) The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu.Rev.Pathol.*; 13:379–394
42. Pu T, Zou W, Feng W, Zhang Y, Wang L, Wang H, Xiao M. (2019) Persistent Malfunction of Glymphatic and Meningeal Lymphatic Drainage in a Mouse Model of Subarachnoid Hemorrhage. *Exp.Neurobiol.*; 28:104–118
43. Ramos M, Burdon BN, Battistella R, Pavan C, Xavier ALR, Nedergaard M, Lundgaard I. (2019) Cisterna Magna Injection in Rats to Study Glymphatic Function. *Methods Mol.Biol.*; 1938:97–104
44. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. (2018) The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.*; 17:1016–1024
45. Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, Mestre H, Cerci HM, Matouk C, Alper SL, Lundgaard I, Nedergaard M, Kahle KT. (2020) Glymphatic System Impairment in Alzheimer’s Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Trends Mol.Med.*;
46. Ringstad G, Valnes LM, Dale AM, Pripp AH, Vatnehol SS, Emblem KE, Mardal KA, Eide PK. (2018) Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. *JCI.Insight.*; 3

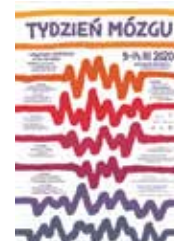
47. Schain AJ, Melo–Carrillo A, Strassman AM, Burstein R. (2017) Cortical Spreading Depression Closes Paravascular Space and Impairs Glymphatic Flow: Implications for Migraine Headache. *J.Neurosci.*; 37:2904–2915
48. Verkhratsky A, Ho MS, Vardjan N, Zorec R, Parpura V. (2019) General Pathophysiology of Astroglia. *Adv. Exp.Med.Biol.*; 1175:149–179
49. Wostyn P, Van DD, Audenaert K, Killer HE, De Deyn PP, De G, V. (2015) A new glaucoma hypothesis: a role of glymphatic system dysfunction. *Fluids Barriers.CNS.*; 12:16
50. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. (2013) Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*; 342:373–377
51. Zou W, Pu T, Feng W, Lu M, Zheng Y, Du R, Xiao M, Hu G. (2019) Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease–like pathology in mice overexpressing mutated alpha–synuclein. *Transl.Neurodegener.*; 8:7

Marta Obara-Michlewska. Zakład Neurotoksykologii, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, Warszawa. E-mail: mobara@imdik.pan.pl

RECEPTORY ZWIĄZANE Z BIAŁKAMI G: NAGRODA NOBLA 1971, 1994, 2012

**G protein-coupled receptors:
The Nobel Prize for 1971, 1994, 2012**

Jolanta Barańska (Warszawa)



Streszczenie

Artykuł opisuje historię odkryć naukowych, które poczynając od początku XX w. doprowadziły do wyjaśnienia jak działa i jak jest zbudowany receptor odbierający sygnały od zewnątrzkomórkowych agonistów – hormonów czy neurotransmiterów. Opisuje rolę białek G, pośredników w sprzężeniu między receptorem a enzymem – białkiem efektorowym, przekazującym dalej sygnał do wnętrza komórki. Przybliża także sylwetki naukowe Noblistów uhonorowanych Nagrodą Nobla w latach 1971, 1994, i 2012.

Abstract

The article presents a historical overview on the discovery of G protein–coupled receptors and describes their structure, function and activity. The profiles of researchers honored by the Nobel Prize for 1971, 1994 and 2012 are also presented.

Receptory związane z białkami G (ang. **G Protein-Coupled Receptors, GPCR**) stanowią najliczniejszą rodzinę receptorów błonowych występujących w świecie żywym. W organizmie człowieka koduje je około 1% genów, a ich liczbę szacuje się na blisko tysiąc. Wszystkie charakteryzują się podobną budową – obecnością w cząsteczce siedmiu domen transbłonowych i udziałem białek G w prowadzonych procesach przekazywania sygnałów. Na receptory te

oddziałują nie tylko docierające do komórek hormony czy neurotransmitery, lecz także czynniki chemo-taktyczne, bodźce czuciowe czy sygnały świetlne. Ponadto receptory GPCR są obiektem oddziaływań wielu leków, stąd zainteresowanie współczesnej farmakoterapii i medycyny tym tematem.. Wszystko to czyni zrozumiałymi prestiżowe Nagrody Nobla, które w latach wymienionych w tytule artykułu przyznawano kolejno badaczom zajmującym się wyjaśnianiem