

Biochemistry of Nervous System

***D. Vynios
2025***

Contents

Transport across the BBB

Neurotransmitter Transport

CNS Metabolism

Biochemical Consideration of CNS Diseases

Chemical Analysis of CSF

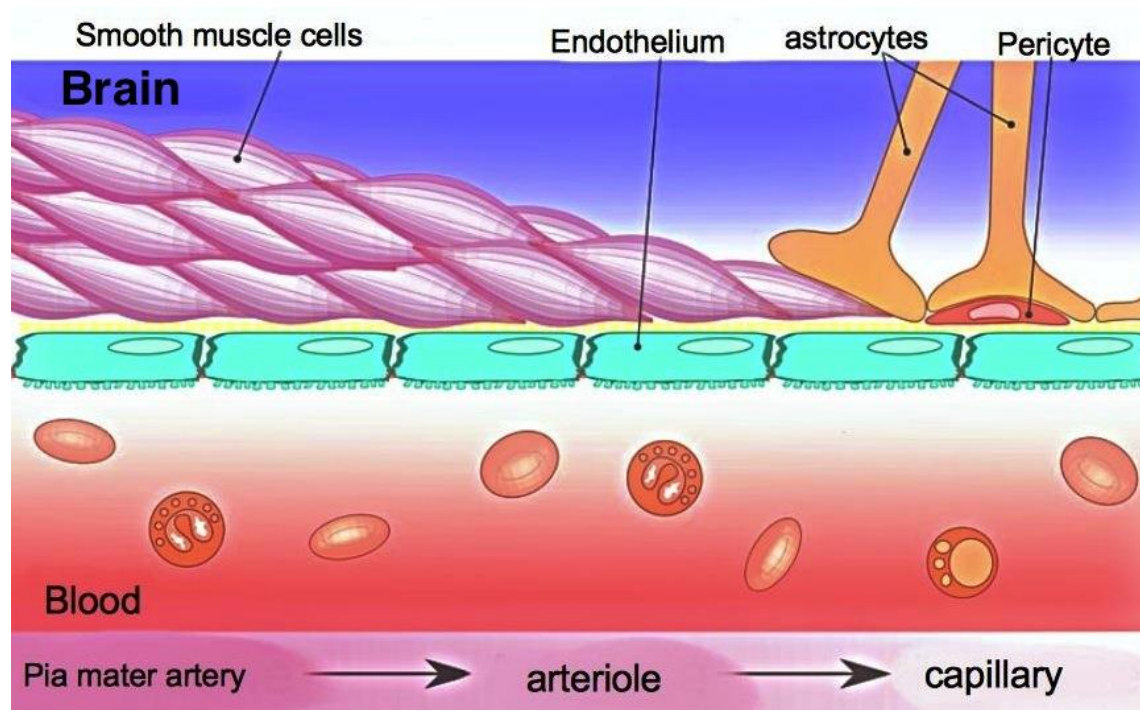
Βιοχημεία του Νευρικού Συστήματος

- **Μεταφορά μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB)**
- **Μεταφορά Νευροδιαβιβαστών**
 - Σύνθεση (πρόδρομα– ρόλος βιταμινών)*
 - Απελευθέρωση*
 - Δράση*
 - Τερματισμός*
- **Μεταβολισμός του ΚΝΣ**
 - Ενεργειακός μεταβολισμός του ΚΝΣ*
 - Μεταβολισμός λιπιδίων στο ΚΝΣ*
 - Μυελινώδες έλυτρο*
- **Βιοχημική θεώρηση των ασθενειών του ΚΝΣ**
 - Υπογλυκαιμία*
 - Εγκεφαλική ισχαιμία*
- **Χημική ανάλυση του ΕΝΥ**

Biochemistry of Nervous System

- **Transport across the Blood Brain Barrier (BBB)**
- **Neurotransmitter Transport**
 - Synthesis (precursors – role of vitamins)*
 - Liberation*
 - Action*
 - Termination*
- **CNS Metabolism**
 - Energy metabolism of the CNS*
 - Lipid metabolism in the CNS*
 - Myelin sheath*
- **Biochemical Consideration of CNS Diseases**
 - Hypoglycemia*
 - Cerebral ischemia*
- **Chemical Analysis of CSF**

The Blood Brain Barrier (BBB)



The blood–brain barrier (BBB) is a highly selective semipermeable border of endothelial cells that regulates the transfer of solutes and chemicals between the circulatory system and the central nervous system, thus protecting the brain from harmful or unwanted substances in the blood

Μεταφορά μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB)

Υψηλός αριθμός ουσιών μεταφέρονται μέσω των ενδοθηλιακών τριχοειδών με υποβοηθούμενη διάχυση

1- Ενώσεις υψηλού ενεργειακού περιεχόμενου (Καύσιμα)

Γλυκόζη:

Η κύρια πηγή ενέργειας του εγκεφάλου

Μεταφέρεται μέσω των ενδοθηλιακών μεμβρανών με διάχυση υποβοηθούμενη από **GLUT-1** (Glucose Transporter-1)

Σε συγκέντρωση γλυκόζης αίματος 60 mg/dl (κάτω από το Km του GLUT-1) εμφανίζονται συμπτώματα υπογλυκαιμίας

2- Άλλα: Ως Κετονοσώματα, με άλλο σύστημα μεταφοράς

- ⇒ Όταν τα επίπεδά τους στο αίμα είναι ανεβασμένα (κατάσταση λιμοκτονίας)
- ⇒ Πρόκειται για πολύ σημαντική ενεργειακή πηγή σε παρατεταμένη ασιτία

Τα μη απαραίτητα λιπαρά οξέα (από διατροφή ή λιπόλυση) δεν διαπερνούν το BBB

Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα (λινολεϊκό και λινολενικό) διαπερνούν το BBB

Transport across the Blood Brain Barrier (BBB)

A high number of substances are transported through endothelial capillaries assisted by diffusion

1- Compounds of high energy content (Fuels)

Glucose:

The main source of energy in brain

It is transported across the endothelial membranes by assisted diffusion by **GLUT-1** (Glucose Transporter-1)

When blood sugar concentration is down to 60 mg/dL (below the K_m of GLUT-1) symptoms of hypoglycemia occur

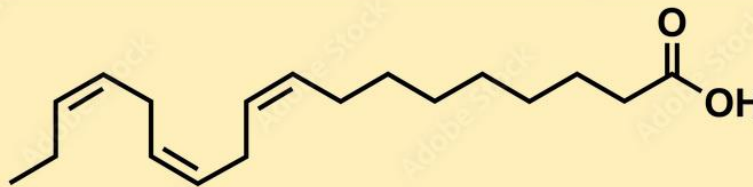
2- Other: Ketone bodies, using a different transport system

- ⇒ When their blood levels are elevated (starvation)
- ⇒ They are a very important energy source in prolonged starvation

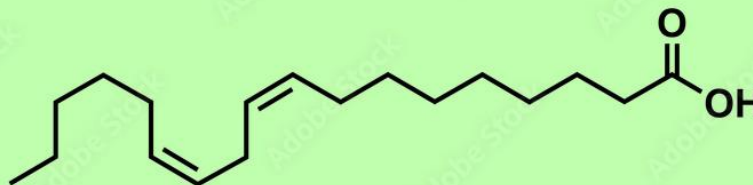
The non-essential fatty acids (from food or lipolysis) do not permeate BBB

The essential fatty acids (linoleic and linolenic) penetrate BBB

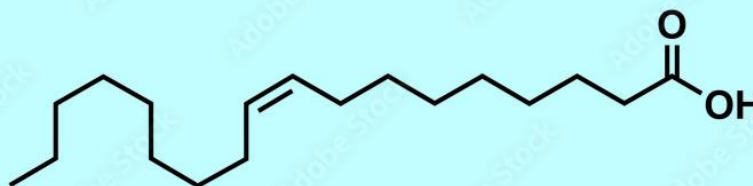
The essential fatty acids



Linolenic Acid (Omega-3)



Linoleic Acid (Omega-6)



Oleic Acid (Omega-9)

Μεταφορά μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB)

3- Αμινοξέα

Μεταφέρονται με τον ειδικό για το καθένα μεταφορέα

Χρησιμοποιούνται στον εγκέφαλο για σύνθεση:

- Πρωτεϊνών του ΚΝΣ
- Νευροδιαβιβαστών (απαιτούν συγκεκριμένες βιταμίνες, όπως B12, B6, B1, κ.α.)

Είδη μεταφερόμενων αμινοξέων:

1- Μακρά ουδέτερα αμινοξέα (με απλούς μεταφορείς αμινοξέων)

Απαραίτητα: Phenylalanine, Leucine, Isoleucine, Valine, Tryptophan, Methionine

Μη απαραίτητα: Tyrosine

Ημι-απαραίτητα : Histidine

2- Μικρά ουδέτερα αμινοξέα (η είσοδός τους περιορίζεται αυστηρά επειδή επηρεάζουν δραματικά το περιεχόμενο σε νευροδιαβιβαστές)

Μη απαραίτητα : Alanine, Glycine, Proline

4- Βιταμίνες: μεταφέρονται με ειδικούς μεταφορείς

Transport across the Blood Brain Barrier (BBB)

3- Aminoacids

Each aminoacid has its own specific transporter

They are used in the brain for the biosynthesis of:

- CNS proteins
- Neurotransmitters (specific vitamins are required, such as B12, B6, B1, etc.)

Types of transported amino acids:

1- Long-sized neutral amino acids (with simple transporters)

Essentials: Phenylalanine, Leucine, Isoleucine, Valine, Tryptophan, Methionine

Non-essentials: Tyrosine

Semi-essentials : Histidine

2- Small neutral amino acids (their entry is strictly limited because they dramatically affect neurotransmitter content)

Non-essentials: Alanine, Glycine, Proline

4- Vitamins: they are transported with special transporters

Μεταβολισμός των νευροδιαβιβαστών

Νευροδιαβιβαστές

Χημικές ουσίες απελευθερούμενες στη σύναψη για τη διαβίβαση των νευρικών παλμών

Γενικά, κάθε νευρικό κύτταρο συνθέτει αποκλειστικά τους νευροδιαβιβαστές που χρησιμοποιεί για τις διαβιβάσεις μέσω των συνάψεων, και, συνήθως οι νευρικές απολήξεις αναγνωρίζονται από τους νευροδιαβιβαστές.

Δομικά διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

- **Μικροί, αζωτούχοι νευροδιαβιβαστές**
- **Νευροπεπτίδια**: Στοχευμένα στο ΚΝΣ (ενδορφίνες) ή απελευθερώνονται στην κυκλοφορία (GH και TSH)

Κύριοι μικροί, αζωτούχοι νευροδιαβιβαστές:

- | | |
|-----------------|------------------|
| • Glutamate | • Dopamine |
| • GABA | • Norepinephrine |
| • Glycine | • Serotonin |
| • Acetylcholine | • Histamine |

Επιπρόσθετα των: epinephrine, aspartate, nitric oxide

Metabolism of neurotransmitters

Neurotransmitters

Chemical substances released at the synapse to transmit nerve impulses

In general, each nerve cell exclusively synthesizes the neurotransmitters it uses for transmission across synapses, and usually nerve terminals are recognized by the neurotransmitters

Structurally they are divided into two categories:

- ***Small, nitrogenous neurotransmitters***
- ***Neuropeptides***: Targeted to the CNS (endorphins) or released into the circulation (GH and TSH)

Small, nitrogenous neurotransmitters:

- *Glutamate*
- *GABA*
- *Glycine*
- *Acetylcholine*
- *Dopamine*
- *Norepinephrine*
- *Serotonin*
- *Histamine*

In addition: epinephrine, aspartate, nitric oxide

Μεταβολισμός των νευροδιαβιβαστών

Γενικά χαρακτηριστικά της σύνθεσης, έκλυσης και τερματισμού των νευροδιαβιβαστών

- 1- Οι περισσότεροι **συνθέτονται** στο προσυναπτικό άκρο από: Αμινοξέα
Ενδιάμεσα της γλυκόλυσης
Ενδιάμεσα του κύκλου του Krebs
- 2- Από τη στιγμή που θα συντεθούν, **αποθηκεύονται** σε κυστίδια (με ενεργό πρόσληψη)
- 3- **Εκλύονται** σε απόκριση νευρικού παλμού:
 - 1- Ο νευρικός παλμός προκαλεί εισροή Ca^{2+} (μέσω αντλιών Ca^{2+}) στο **προσυναπτικό** άκρο
 - 2- Εξωκυττάρωση των νευροδιαβιβαστών στην **συναπτική σχισμή**
 - 3- Δέσμευση των νευροδιαβιβαστών σε υποδοχείς στην **μετασυναπτική** μεμβράνη -----ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
- 4- **Τερματισμός**: Με: **Επαναπρόσληψη** του νευροδιαβιβαστή στο προσυναπτικό άκρο (ή από τα γλοία)
Ή **Ενζυμική ανενεργοποίηση** (προσυναπτικό ή μετασυναπτικό άκρο ή αστροκύτταρα)

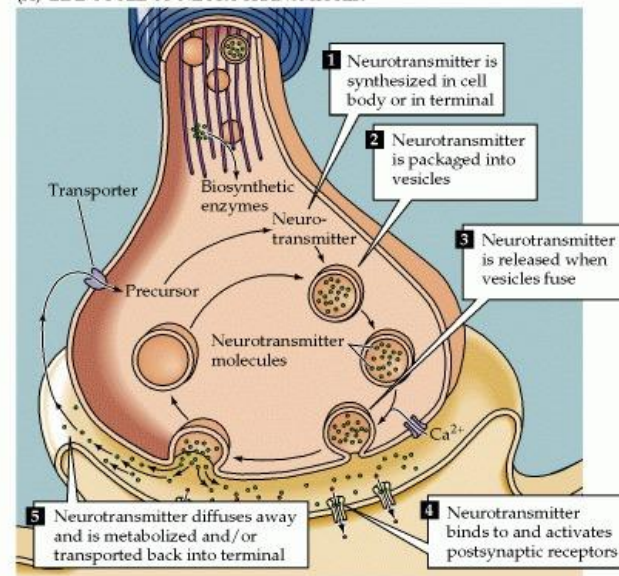
Metabolism of neurotransmitters

General characteristics of neurotransmitter synthesis, release and termination

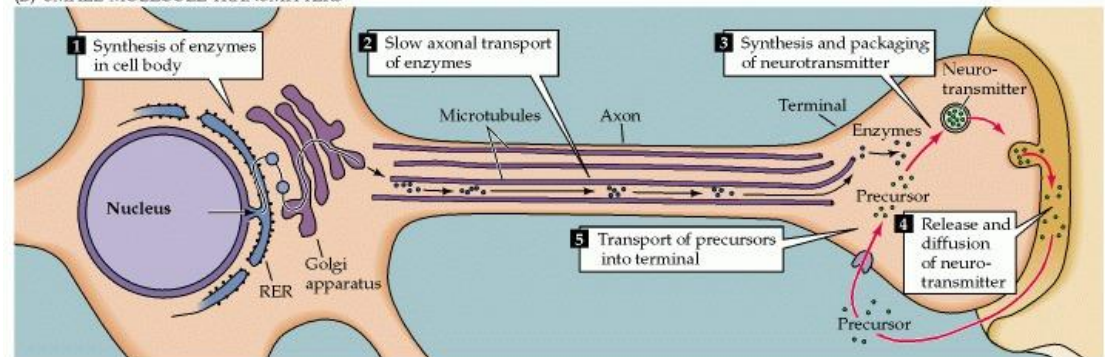
- 1- Most **are synthesized** at the presynaptic terminal from: Amino acids
Intermediates of glycolysis
Intermediates of Krebs cycle
- 2- Directly after synthesis, **they are stored (packaged)** in vesicles (active recruitment)
- 3- **They are released** in response to a nerve impulse:
 - 1- The nerve impulse causes an influx of Ca^{2+} (via Ca^{2+} pumps) into the **presynaptic** terminal
 - 2- Exocytosis of neurotransmitters in the **synaptic cleft**
 - 3- Binding of neurotransmitters to receptors on the **postsynaptic** membrane-----RESULT
- 4- **Termination**: By: **Reuptake** of neurotransmitter at the presynaptic terminal (or by glia cells)
Or **Enzymatic inactivation** (presynaptic or postsynaptic terminal or astrocytes)

Metabolism of neurotransmitters

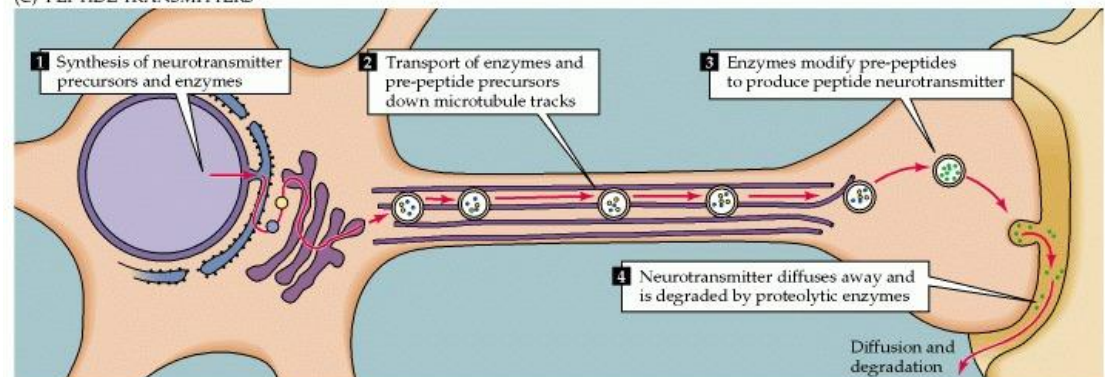
(A) LIFE CYCLE OF NEUROTRANSMITTER



(B) SMALL-MOLECULE TRANSMITTERS

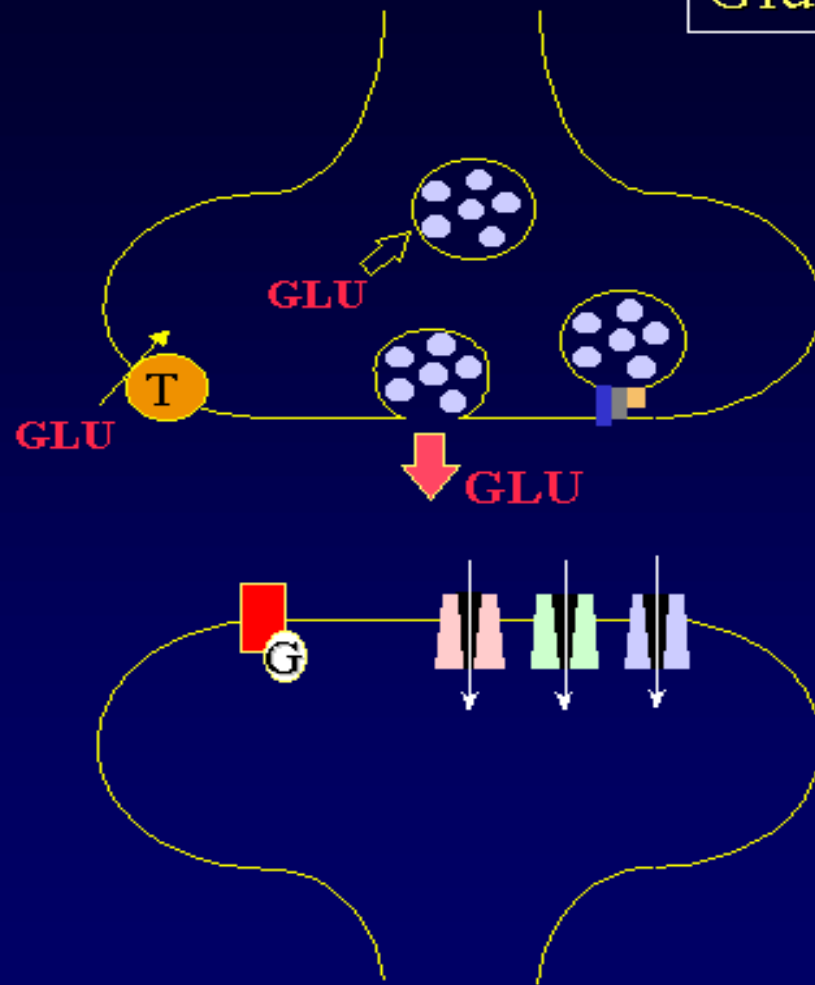


(C) PEPTIDE TRANSMITTERS



Metabolism of neurotransmitters

Glutamate is a neurotransmitter



- 1 Concentrated in vesicles
- 2 Released by exocytosis
- 3 Uptaken across the cellular membrane
- 4 Binding to receptors
- 5 Functional effects

Νευροδιαβιβαστές: Κατεχολαμίνες & Σεροτονίνη

Phenylalanine → Tyrosine

Tyrosine Hydroxylase
Cu-εξαρτώμενη
BH4

DOPA → Melanin
melanocytes

DOPA Decarboxylase
PLP

Dopamine

Dopamine Hydroxylase
Cu²⁺
Βιταμίνη C

Norepinephrine

Στο Μυελό των
Επινεφριδίων
(& λίγα νεύρα)
Βιταμίνη B12
Φυλλικό

Epinephrine

Methyl transferase
(SAM)

Monoamine Oxidases

MAO-A

VMA

Στα ΟΥΡΑ

5 HIAA

MAO-A

Tryptophan

Tryptophan
Hydroxylase
BH4

Serotonin

Melatonin

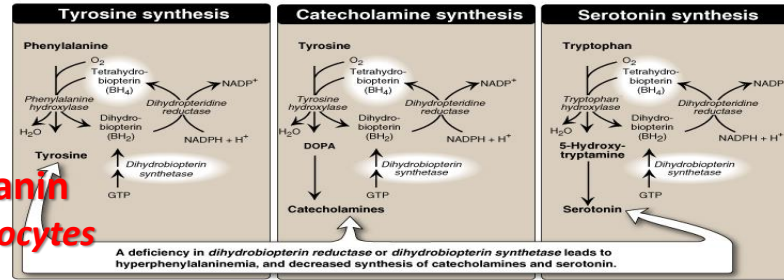


Figure 20.16
Biosynthetic reactions involving amino acids and tetrahydrobiopterin.

Copyright © 2005 Lippincott Williams & Wilkins

VMA: vanillylmandelic acid
HIAA: hydroxyindoleacetic acid

Neurotransmitters: Catecholamines & Serotonin

Phenylalanine → Tyrosine

Tyrosine Hydroxylase
Cu-dependent
BH₄

DOPA → Melanin

DOPA Decarboxylase
PLP

Dopamine

Dopamine Hydroxylase
Cu²⁺
Vitamin C

Norepinephrine

Adrenal medulla
(& some neurons)

Vitamin B12
Folic acid

Epinephrine

Methyl transferase (SAM)

MAO-A

VMA

In URINE

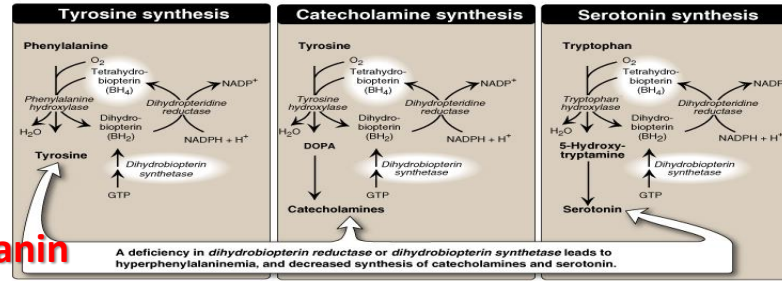
Monoamine Oxidases

MAO-A

5 HIAA

Serotonin

Melatonin



Copyright © 2005 Lippincott Williams & Wilkins

Tryptophan

Tryptophan Hydroxylase
BH₄

VMA: vanillylmandelic acid
HIAA: hydroxyindoleacetic acid

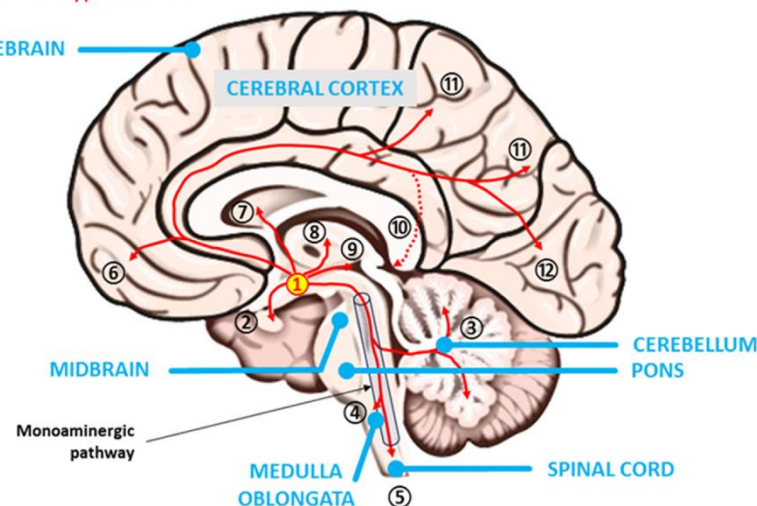
Νευροδιαβιβαστής: Ισταμίνη

- Η Ισταμίνη είναι **διεγερτικός** νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ
- Συντίθεται στο ΚΝΣ από Ιστιδίνη με τη δράση της αποκαρβοξυλάσης της ιστιδίνης (συνένζυμο: φωσφορική πυριδοξάλη - **PLP**)
- Τα **αντισταμινικά φάρμακα** (για τη θεραπεία αλλεργιών) δημιουργούν υπνηλία, αλλά οι νέες γενιές αντισταμινικών δεν διαπερνούν το BBB και έτσι δεν δημιουργούν ανεπιθύμητες ενέργειες στο ΚΝΣ

① – tuberomammillary nucleus (TMN) of the posterior hypothalamus

Unmyelinated axons of TMN neurons project to:

- ② – posterior pituitary
- ③ – hindbrain (cerebellum)
- ④ – medulla oblongata
- ⑤ – spinal cord
- ⑥ – frontal lobe cortex
- ⑦ – striatum
- ⑧ – midline thalamic region
- ⑨ – ventral tegmentum and substantia nigra
- ⑩ – hippocampus and amygdala
- ⑪ – parietal lobe cortex
- ⑫ – occipital lobe cortex



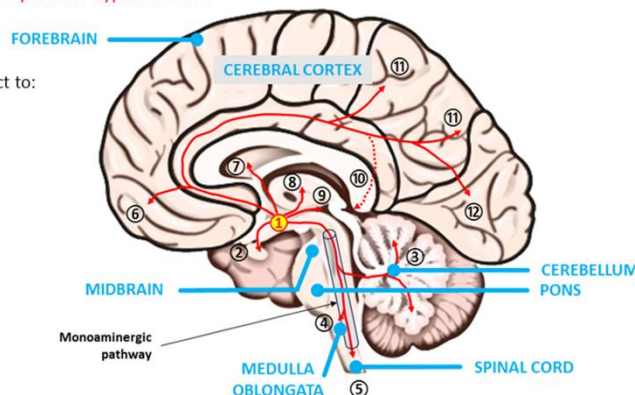
Neurotransmitter: Histamine

- Histamine is an **excitatory** neurotransmitter in the CNS
 - It is a mediator of "wakefulness" and its activity is necessary to maintain wakefulness, alertness, and reaction time
 - In fact, in the brain, histamine has been suggested to be a regulator of "whole brain" activity
- It is synthesized in the CNS from Histidine by the action of histidine decarboxylase (coenzyme: pyridoxal phosphate - **PLP**)
- Antihistamines (to treat allergies) cause drowsiness, **but** new generations of antihistamines do not cross the BBB and thus do not cause CNS side effects

① – tuberomammillary nucleus (TMN) of the posterior hypothalamus

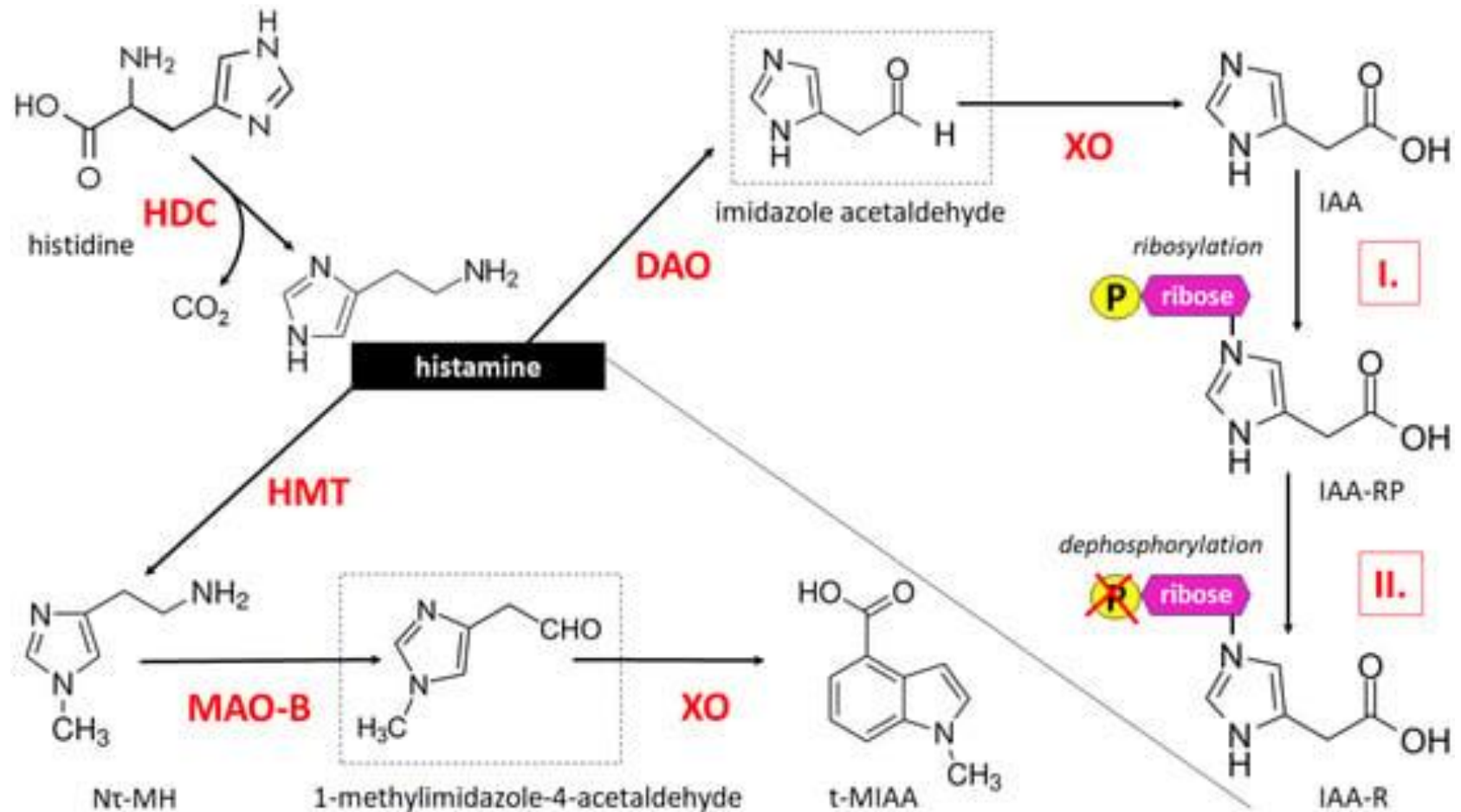
Unmyelinated axons of TMN neurons project to:

- ② – posterior pituitary
- ③ – hindbrain (cerebellum)
- ④ – medulla oblongata
- ⑤ – spinal cord
- ⑥ – frontal lobe cortex
- ⑦ – striatum
- ⑧ – midline thalamic region
- ⑨ – ventral tegmentum and substantia nigra
- ⑩ – hippocampus and amygdala
- ⑪ – parietal lobe cortex
- ⑫ – occipital lobe cortex



Neurotransmitter: Histamine

Biosynthesis and metabolism



Νευροδιαβιβαστής: Ακετυλοχολίνη

Σύνθεση στο ΚΝΣ (στις προσυνάψεις)

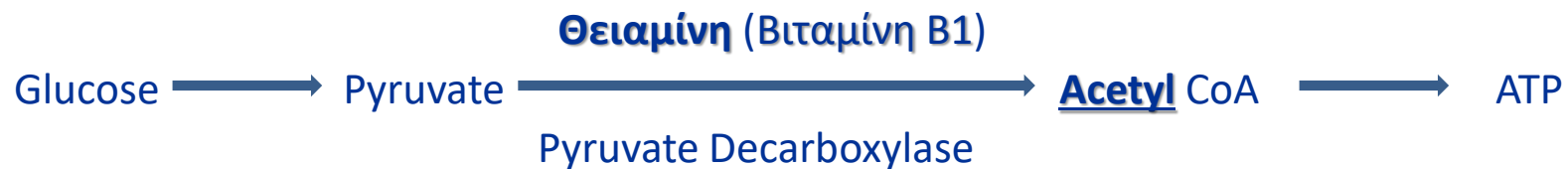


Χολίνη:

- 1- Λήψη από τη διατροφή
- 2- Από τη φωσφατιδυλοχολίνη (PC) των μεμβρανικών λιπιδίων
Η PC συντίθεται από PE λαμβάνοντας μεθυλομάδες από S-adenosyl methionine (SAM)
Απαιτούνται οι βιταμίνες **B12** και **B6**

Ακετυλομάδες:

Η **οξείδωση της γλυκόζης** (απαιτεί **οξυγόνο**) είναι η κύρια πηγή (ελάχιστη οξείδωση FA στο ΚΝΣ)



Σημ. Σε έλλειψη θειαμίνης και υποξία: δεν υπάρχει ATP – δεν υπάρχει ο νευροδιαβιβαστής ακετυλοχολίνη

Neurotransmitter: Acetylcholine

Biosynthesis in CNS (in the presynapses)



Choline:

1- Obtained from the *diet*

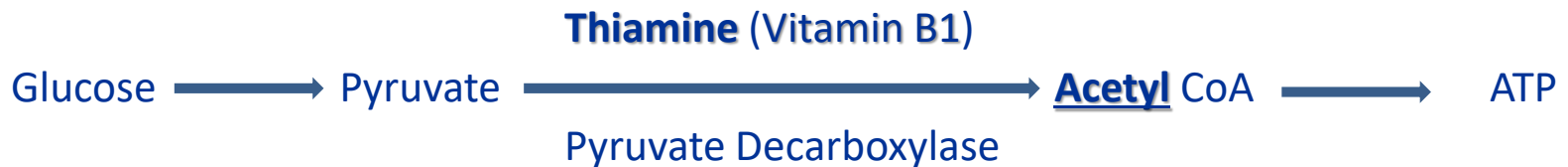
2- From *phosphatidylcholine (PC)* of membrane lipids

PC is synthesized from PE -- S-adenosyl methionine (SAM) is the methyl- donor

B12 and **B6** are needed

Acetyl-groups:

Glucose oxidation (needs **Oxygen**) is the main source (limited oxidation of FA in CNS)



Note: In thiamine deficiency and hypoxia: no ATP – no acetylcholine

Νευροδιαβιβαστές: Glu & GABA

- **Glu:** Ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ
- Τα κύτταρα που αποκρίνονται στη δράση του glu αναφέρονται ως **γλουταμινεργικά**

Πηγές glu στα άκρα των νευρών:

- 1- Η **γλυκόζη** μέσω του μεταβολισμού της στα νευρικά κύτταρα (**κύρια πηγή**)
Glucose --- α Ketoglutarate (α KG) → glu (απαιτεί **PLP**)
- 2- Η glutamine (των γλοιακών κυττάρων) με τη δράση γλουταμινάσης
- 2- Το αίμα (ελάχιστο γιατί δεν διαπερνά το BBB)

Μηχανισμός δράσης του glu ως νευροδιαβιβαστής:

- 1- Συντίθεται από το μεταβολισμό της γλυκόζης – συγκεντρώνεται σε κυστίδια (στις προσυνάψεις)
- 2- Απελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή με εξωκυττάρωση
- 3- Παραλαμβάνεται από τη μετασύναψη
- 4- Δεσμεύεται στους γλουταμινεργικούς υποδοχείς στις μετασυνάψεις
- 5- Λειτουργικό αποτέλεσμα
- 6- Τερματισμός: το glu επαναπροσλαμβάνεται από τα αστροκύτταρα (γλοία κύτταρα) .. Απαιτεί **ATP** (ενέργεια)
(στα αστροκύτταρα) το glu μετατρέπεται σε gln (**απαιτεί ATP**)
η gln εκλύεται από τα αστροκύτταρα και παραλαμβάνεται από τα νευρικά κύτταρα
(στα νευρικά κύτταρα) η gln μετατρέπεται σε glu από τη γλουταμινάση

Neurotransmitters: Glu & GABA

- **Glu:** The main excitatory neurotransmitter in CNS
- Cells that respond to the action of glu are referred to as **glutamatergic**

Sources of glu in neurons:

- 1- **Glucose** after metabolizing in neural cells (**main source**)
Glucose $\rightarrow$ α Ketoglutarate (α KG) $\rightarrow$ Glu (ααααεί **PLP**)
- 2- Glutamine (of glial cells) through glutaminase activity
- 2- Blood (minor amounts) since Glu does not permeate BBB)

Mechanism of Glu as neurotransmitter:

- 1- Synthesized from glucose metabolism – concentrated in vesicles (at presynapses)
- 2- It is released into the synaptic cleft by exocytosis
- 3- Received from the postsynapse
- 4- Binds to glutamatergic receptors at postsynapses
- 5- Functional result
- 6- Termination: Glu is reuptaken by astrocytes (glial cells) --- It requires ATP (energy)
(in astrocytes) Glu is converted to Gln (requires ATP)
Gln is released by astrocytes and taken up by nerve cells
(in nerve cells) Gln is converted to Glu by glutaminase

Νευροδιαβιβαστής: Glu & GABA

Το **GABA** είναι ένας **ανασταλτικός** νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ

Στα προσυναπτικά νεύρα, το GABA συντίθεται από glu από την αποκαρβοξυλάση του glu (GAD) με συνένζυμο **PLP**

Στη συνέχεια, το GABA εκλύεται στη συναπτική σχισμή και αναγνωρίζεται από υποδοχείς στους μετασυναπτικούς νευρώνες

Τερματισμός: το **GABA** στη συναπτική σχισμή παραλαμβάνεται από τα γλοιοκύτταρα (ως αστροκύτταρα) και μετατρέπεται σε **glu**

Το Glu μετατρέπεται σε **gln** από τη συνθετάση της γλουταμίνης (**απαιτεί ATP**)

Τύχη του glu των αστροκυττάρων:

1- Μέρος του **glu** εκλύεται από τα αστροκύτταρα και παραλαμβάνεται από τους νευρώνες.

Εκεί, απαμινώνεται η **gln** προς **glu** από τη γλουταμινάση

2- Μέρος της **gln** εκλύεται στο αίμα (για να μεταφερθεί στους νεφρούς και να μεταβολιστεί σε αμμωνία)

Η Tiagabine χρησιμοποιείται ως αντιεπιληπτικό (αντισπασμωδικό) καθώς αναστέλλει την επαναπρόσληψη του GABA

Neurotransmitters: Glu & GABA

GABA is an **inhibitory** neurotransmitter in CNS

In presynaptic neurons, GABA is synthesized from Glu by Glu decarboxylase (GAD) with coenzyme PLP

GABA is then released into the synaptic cleft and recognized by receptors on postsynaptic neurons

Termination: GABA in the synaptic cleft is taken up by glial cells (as astrocytes) and converted to Glu

Glu is converted to Gln by glutamine synthetase (requires ATP)

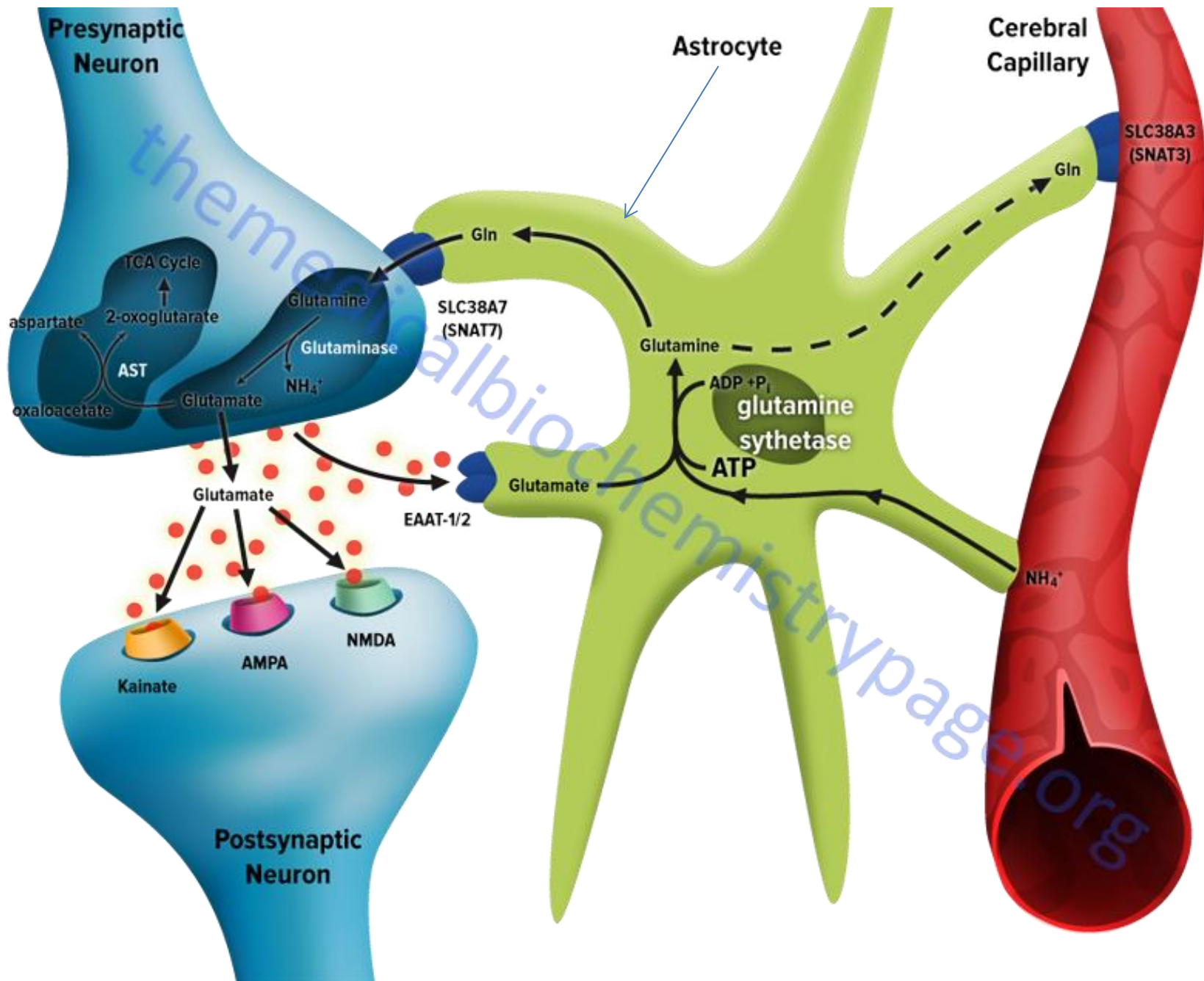
Fate of astrocyte Glu:

1- Part of Glu is released by astrocytes and taken up by neurons.

There, Gln is deaminated to Glu by glutaminase

2- Part of the Gln is released into the blood (to be transported to the kidneys and metabolized into ammonia)

Tiagabine is used as an antiepileptic (anticonvulsant) as it blocks the reuptake of GABA



Νευροδιαβιβαστής: Glu & GABA

Μεταβολισμός του Glu σε υπεραμμωνιαμία:

- Σε κατάσταση υπεραμμωνιαμίας, η **αμμωνία** μπορεί να διαχυθεί στον εγκέφαλο (από το αίμα στους νευρώνες)
- Η αμμωνία μπορεί να **αναστείλει τη γλουταμινάση στους νευρώνες**, μειώνοντας το σχηματισμό glu στους προσυναπτικούς νευρώνες

Η δράση της αμμωνίας συμβάλλει στο φαινόμενο ληθαργικής κατάστασης που συνδέεται με την υπεραμμωνιαμία που εμφανίζεται σε ασθενείς με ηπατική νόσο

(ηπατική εγκεφαλοπάθεια)

Neurotransmitters: Glu & GABA

Glu metabolism in hyperammonemia:

- Under hyperammonemia, **ammonia** may diffuse in the brain (from the blood to neurons)
- Ammonia can **inhibit glutaminase in neurons**, eliminating Glu biosynthesis in presynaptic neurons

The action of ammonia contributes to the lethargic phenomenon associated with hyperammonemia that occurs in patients with liver disease

(hepatic encephalopathy)

Νευροδιαβιβαστής: Glu & GABA

Σύνδεση της σύνθεσης του glu και του κύκλου του κιτρικού:

- Στους νευρώνες, η σύνθεση του glu απομακρύνει α -ketoglutarate από τον κύκλο του κιτρικού, μειώνοντας έτσι την αναγέννηση του οξαλοξικού
- Η αναγέννηση του οξαλοξικού είναι απαραίτητη για την οξείδωση του acetyl CoA και αυτή πραγματοποιείται με δύο κύρια αναπληρωτικά μονοπάτια:

1- Αποικοδόμηση των ile και val προς butyric-succinyl-CoA, το οποίο οδηγεί προς οξαλοξικό.

Η αντίδραση απαιτεί **βιταμίνη B12** (συνένζυμο της methylmalonyl-CoA μούτάσης)

2- Καρβοξυλίωση του πυρουβικού σε οξαλοξικό (απαιτεί **biotin** ως συνένζυμο).

Neurotransmitters: Glu & GABA

Connection of Glu synthesis and the citrate cycle:

- In neurons, Glu synthesis removes a-ketoglutarate from the citrate cycle, thereby reducing oxalacetate regeneration
- Regeneration of oxalacetate is necessary for the oxidation of acetyl CoA and this occurs by two main **alternative pathways**:

1- Degradation of Ile and Val to butyric-succinyl-CoA that regenerates oxalacetate

The reaction requires **vitamin B12** (coenzyme of methylmalonyl-CoA mutase)

2- Carboxylation of pyruvate to oxalacetate (**biotin** as coenzyme)

Μεταβολισμός του ΚΝΣ

Μεταβολισμός Γλυκόζης και Ενέργειας

Ενεργειακές πηγές στον εγκέφαλο

- Η μάζα του εγκέφαλου είναι μόλις 2% της ολικής μάζας του σώματος, όμως οι ενεργειακές απαιτήσεις είναι πάνω από επτά φορές απ' ότι στα άλλα όργανα
- Άρα, για τον εγκεφαλικό μεταβολισμό, οι απαιτήσεις σε **glucose** και **oxygen** είναι υψηλότερες σε σταθερό ρυθμό
- Η κύρια πηγή ενέργειας είναι η παραγωγή **ATP** από τον αερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης



CNS metabolism

Glucose and Energy

Energy sources in the brain

- The mass of the brain is only 2% of the total mass of the body, but the energy requirements are more than seven times that of other organs
- So, for cerebral metabolism, the demands on glucose and oxygen are very high **at a constant rate**
- The main energy source is **ATP** production from aerobic metabolism of glucose



Μεταβολισμός του ΚΝΣ

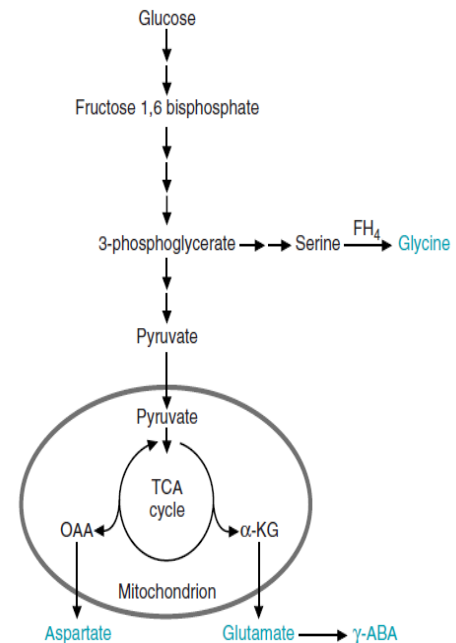
Μεταβολισμός Γλυκόζης και Ενέργειας

Μεταβολισμός Γλυκόζης και νευροδιαβιβαστές (στο ΚΝΣ)

Υπάρχει συσχέτιση της οξείδωσης της γλυκόζης μέσω της γλυκόλυσης και της τροφοδοσίας με πρόδρομα για τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών στους νευρώνες του ΚΝΣ

Συνεπώς, έλλειψη είτε γλυκόζης είτε οξυγόνου (υπογλυκαιμία ή υποξία) επηρεάζει τις εγκεφαλικές λειτουργίες γιατί επηρεάζει:

- 1- Την παραγωγή ATP στους νευρώνες του ΚΝΣ
- 2- Την τροφοδοσία με πρόδρομα για τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών



Μεταβολισμός Γλυκόζης και σύνθεση νευροδιαβιβαστών

CNS metabolism

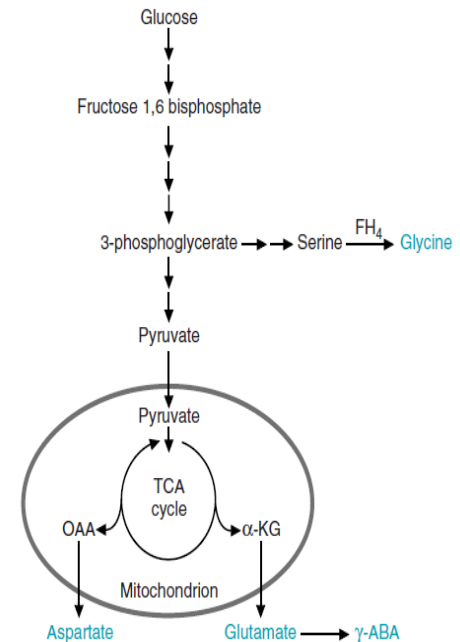
Glucose and Energy

Glucose metabolism and Neurotransmitters (in CNS)

Oxidation of glucose through glycolysis and supply of precursors for neurotransmitter synthesis in CNS neurons is correlated

Therefore, lack of either glucose or oxygen (hypoglycemia or hypoxia) affects brain functions because it affects:

- 1- The ATP production in CNS neurons**
- 2- The supply of precursors for the biosynthesis of neurotransmitters**



Glucose metabolism and neurotransmitter synthesis

Μεταβολισμός του ΚΝΣ

Σύνθεση εγκεφαλικών λιπιδίων και οξειδώσεις

Πηγές λιπιδίων στο ΚΝΣ:

- Το BBB αναστέλλει την είσοδο ορισμένων λιπαρών οξέων και λιπιδίων στο ΚΝΣ, συνεπώς, όλα τα λιπίδια που βρίσκονται στο ΚΝΣ πρέπει να συντεθούν στο ΚΝΣ (π.χ. μη απαραίτητα λιπαρά οξέα, χοληστερόλη, σφιγγολιπίδια, γλυκοσφιγγολιπίδια & κερεβροζίτες)

Όλα αυτά είναι χρήσιμα για νευρολογικές λειτουργίες και τη σύνθεση μυελίνης από τα γλοία κύτταρα

- **ΕΞΑΙΡΟΥΝΤΑΙ:**

Τα **Απαραίτητα λιπαρά οξέα** (λινολεϊκό και λινολενικό) μπορούν να εισέρχονται στο ΚΝΣ. Εντός του ΚΝΣ, αυτά τα ΛΟ επιμηκύνονται και μετατρέπονται σε κορεσμένα για να αποτελέσουν τα μεγάλου μήκους ΛΟ που απαιτούνται για τη σύνθεση του **μυελινώδους ελύτρου**

Η οξείδωση των ΛΟ ως πηγή ενέργειας:

- Η είσοδος των ΛΟ (προερχόμενων από τη διατροφή ή/και από τα τριγλυκερίδια) στο ΚΝΣ δεν επαρκεί για την κάλυψη των ενεργειακών απαιτήσεων του ΚΝΣ (μέσω της οξείδωσης των ΛΟ), γι' αυτό υπάρχουν και οι απαιτήσεις για τον αερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης
- Σημειώνεται ότι τα κετονοσώματα είναι πηγή ενέργειας του εγκεφάλου σε περιπτώσεις εκτεταμένης λιμοκτονίας, δεδομένου ότι διαπερνούν εύκολα το BBB

CNS metabolism

Brain lipid synthesis and oxidations

Lipid sources in CNS:

- BBB blocks the entry of certain fatty acids and lipids into the CNS, therefore all lipids found in the CNS must be synthesized in the CNS
(e.g. non-essential fatty acids, cholesterol, sphingolipids, glycosphingolipids & cerebrosides)

All of these are useful for neurological functions and myelin synthesis by glial cells

- ***NOT INCLUDED:***

*The **essential fatty acids** (linoleic and linolenic) can permeate BBB*

*In the CNS, these fatty acids are increased in size and transformed to long-sized saturated that are needed for synthesis and organization of the **myelin sheath***

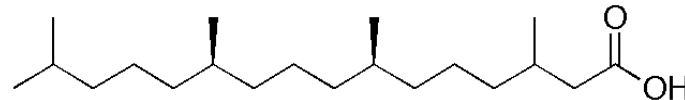
Oxidation of fatty acids as energy source:

- *The entry of fatty acids (derived from diet and/or triglycerides) into the CNS is not sufficient to meet the energy requirements of the CNS (via their oxidation), so there are also requirements for aerobic glucose metabolism*
- *It is noted that ketone bodies are a source of brain energy in cases of extensive starvation, since they easily penetrate the BBB*

Μεταβολισμός του ΚΝΣ

Σύνθεση εγκεφαλικών λιπιδίων και οξειδώσεις

- **Η οξείδωση των ΛΟ στα υπεροξυσωμάτια** είναι σημαντική στην περίπτωση του εγκεφάλου, αφού περιέχει ΛΟ πολύ μακράς αλυσίδας ή με διακλαδώσεις (π.χ. φυτανικό οξύ, από τη διατροφή)



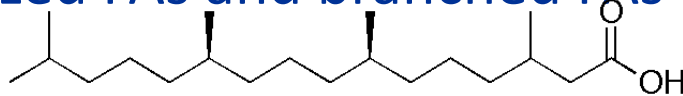
Αυτά οξειδώνονται μέσω **α οξείδωσης** στα υπεροξυσωμάτια

- **Νόσος Refsume**: ασθένεια που επηρεάζει τα υπεροξυσωμάτια Έχει σημαντική βαρύτητα στον εγκέφαλο, λόγω της ανικανότητας αυτού να μεταβολίζει τα μακρά και τα διακλαδισμένα ΛΟ

CNS metabolism

Brain lipid synthesis and oxidations

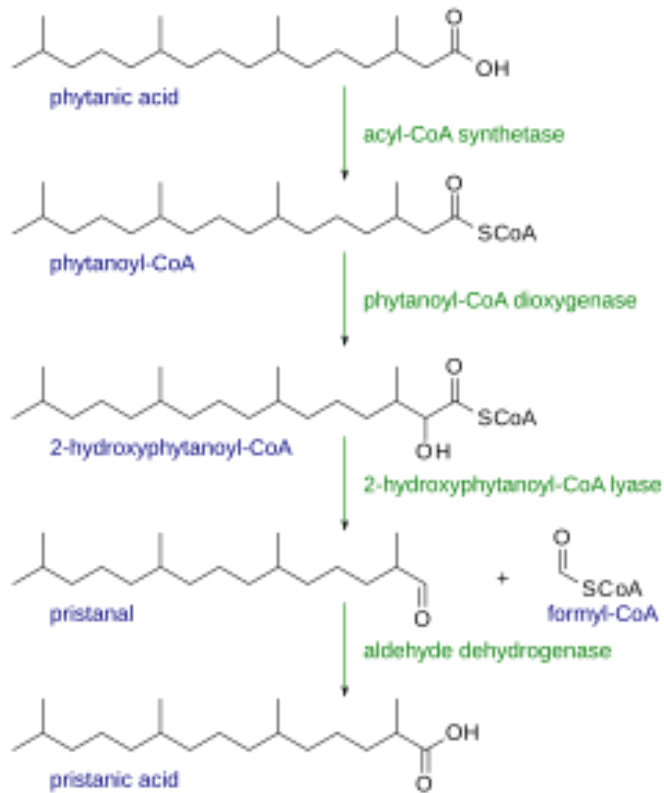
- **Fatty acids oxidation in peroxisomes** is very important in brain, since it contains both long-sized FAs and branched FAs (e.g. phytanic acid, from diet)



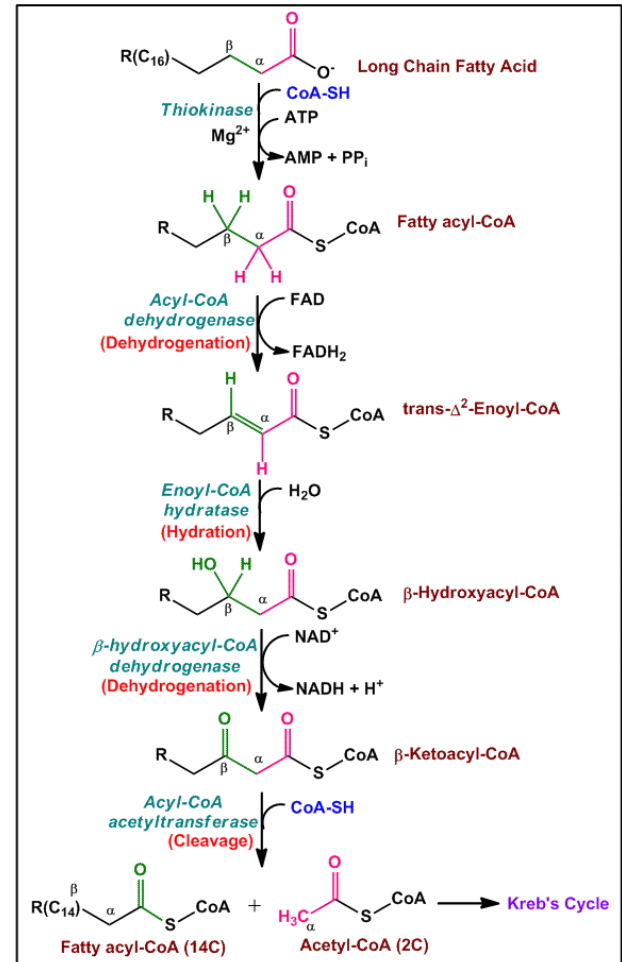
All these are oxidized via **α oxidation** in peroxisomes

- **Refsume Disease**: A disease affecting peroxisomes
It has a significant impact on the brain, due to its inability to metabolize long and branched FAs
 - the accumulation of phytanic acid and its derivatives leads to neurological damage
- Other disorders of **peroxisome biogenesis** also prevent alpha-oxidation from occurring

α -oxidation



β -oxidation



Σύνθεση Μυελίνης

Η μεγάλη ταχύτητα της νευρικής ώσης στο ΠΝΣ και στο ΚΝΣ εξαρτάται από το σχηματισμό της **μυελίνης**

Η μυελίνη είναι ένα πολυστρωματικό μίγμα λιποειδών (σφιγγολιπιδίων) και πρωτεϊνών που σχηματίζεται στην πλασματική μεμβράνη των γλοίων κυττάρων και τυλίγεται γύρω από τον νευράξονα

Στο ΠΝΣ η μυελίνη συντίθεται από τα κύτταρα **Schwan**

Στο ΚΝΣ η μυελίνη συντίθεται από τα **ολιγοδενδροκύτταρα**

Σκλήρυνση κατά πλάκας (MS)

Πρόκειται για προοδευτική απομυελίνωση των νευρώνων του ΚΝΣ

Μπορεί να οφείλεται σε συμβάν που οδηγεί στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι συστατικών του νευρικού συστήματος (π.χ., ιική ή βακτηριακή λοίμωξη)

Απώλεια της μυελίνης (μονωτικό) στη λευκή ουσία του εγκεφάλου που επηρεάζει τη νευρική ώση κατά μήκος της απομυελινωμένης περιοχής

Το ΚΝΣ αντισταθμίζει τη βλάβη διεγείροντας τα ολιγοδενδροκύτταρα να επαναμυελινώσουν τον τραυματισμένο άξονα

Η επαναμυελίνωση συνοδεύεται από βραδύτητα στην ώση (η ταχύτητα είναι ανάλογη του πάχους της μυελίνης)

Myelin biosynthesis

The high speed of the nerve impulse in the PNS and CNS depends on the formation of **myelin**

Myelin is a multilayered mixture of lipids (sphingolipids) and proteins that forms in the plasma membrane of glial cells and wraps around the axon

In the PNS myelin is synthesized by **Schwan** cells

In the CNS, myelin is synthesized by **oligodendrocytes**

Multiple Sclerosis (MS)

It is a progressive demyelination of CNS neurons

May be due to an event that leads to the production of autoantibodies against components of the nervous system (e.g., viral or bacterial infection)

Loss of myelin (insulator) in the white matter of the brain affecting nerve impulse along the demyelinated area

CNS compensates for damage by stimulating oligodendrocytes to remyelinate the injured axon

Remyelination is accompanied by slowness in impulse (speed is proportional to myelin thickness)

Κλινικές Εκδηλώσεις Υπογλυκαιμική Εγκεφαλοπάθεια

Κλινικές εκδηλώσεις της υπογλυκαιμίας:

Τα **Αρχικά** κλινικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας ξεκινούν από τους αισθητήριους πυρήνες του υποθαλάμου ως **εφίδρωση, ταχυπαλμία, άγχος και πείνα**.

Σε **τελικά** στάδια, τα συμπτώματα εμφανίζονται ως σοβαρές εκδηλώσεις **νοσημάτων του ΚΝΣ** και είναι σύγχυση, λήθαργος, σπασμοί και κώμα

Clinical manifestations *Hypoglycemic Encephalopathy*

Clinical manifestations of hypoglycemia:

The **Initial** clinical symptoms of hypoglycemia start from the sensory nuclei of the hypothalamus as **sweating, palpitations, anxiety** and **hunger**

In **final** stages, symptoms appear as severe manifestations of CNS diseases and are **confusion, lethargy, convulsions** and **coma**

Βιοχημεία της Υπογλυκαιμικής Εγκεφαλοπάθειας

- Πτώση της γλυκόζης αίματος κάτω από 45 mg/dL

ο εγκέφαλος προσπαθεί να χρησιμοποιήσει άλλα υποστρώματα (glu και ενδιάμεσα του κύκλου των τρικαρβοξυλικών οξέων) ως καύσιμο για την παραγωγή ATP

Επειδή όμως βρίσκονται σε χαμηλές ποσότητες, **πολύ γρήγορα εξαντλούνται**

- Πτώση της γλυκόζης αίματος από τα 45 στα 36 mg/dL

Δεν εμφανίζονται αλλαγές στο εγκεφαλογράφημα

Τα συμπτώματα φαίνεται να ξεκινούν από **μειωμένη σύνθεση νευροδιαβιβαστών** σε ειδικές περιοχές του εγκεφάλου (Ιππόκαμπος και Φλοιός)

- Συνεχής πτώση της γλυκόζης αίματος κάτω από τα 18 mg/dL

Το εγκεφαλογράφημα γίνεται ισοηλεκτρικό

Ακολουθεί **θάνατος των νευρώνων** οφειλόμενος μάλλον (?) σε **διεγερτοτοξικότητα** του glu (ως αποτέλεσμα της εξάντλησης του ATP)

ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ GLU

Biochemistry of Hypoglycemic Encephalopathy

- ***When blood sugar is below 45 mg/dL***

the brain tries to use other substrates (Glu and tricarboxylic acid cycle intermediates) as fuel for ATP production

Because they are in low quantities, **they run out very quickly**

- ***When blood sugar is between 45 and 36 mg/dL***

No changes are seen on the EEG

The symptoms seem to start from a reduced synthesis of neurotransmitters in specific areas of the brain (Hippocampus and Cortex)

- ***Continuous decrease of blood sugar levels below 18 mg/dL***

The EEG becomes isoelectric

Neuronal death follows, probably due (?) to Glu excitotoxicity (as a result of ATP depletion)

IT IS REQUIRED THE UNDERSTANDING OF GLU METABOLISM

Το Glu ως νευροδιαβιβαστής

Ρόλος του glu ως διαβιβαστής στο ΚΝΣ:

Στο ΚΝΣ, οι **γλουταμινεργικοί νευρώνες** είναι υπεύθυνοι για τη μεσολάβηση πολλών ζωτικών διεργασιών, όπως η κωδικοποίηση των πληροφοριών, ο σχηματισμός και η ανάκτηση των αναμνήσεων, η χωρική αναγνώριση και η διατήρηση της συνείδησης

Οι μετασυναπτικοί γλουταμινεργικοί νευρώνες επιτελούν το ρόλο τους μέσω:

- 1- **Ιονοτροπικών υποδοχέων** που δεσμεύουν το glu που εκλύεται από τους προσυναπτικούς νευρώνες
Αναφέρονται ως υποδοχείς kainate, 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxalone propionic acid (AMPA) και N-methyl-D-aspartate (NMDA)
- 2- **Μεταβοτροπικών υποδοχέων του glu** που είναι μέλη της οικογένειας των G-protein coupled receptors (GPCR)

Glu as a neurotransmitter

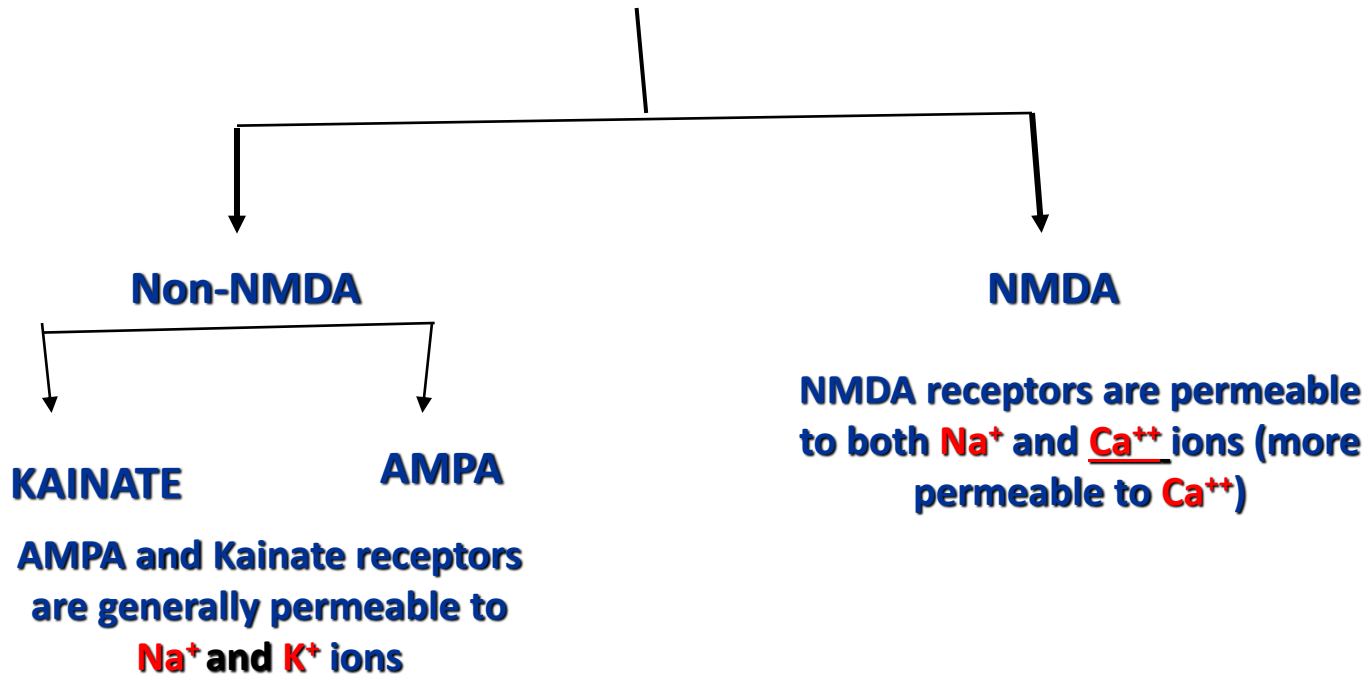
The role of Glu as a neurotransmitter in the CNS:

In the CNS, **glutamatergic neurons** are responsible for mediating many vital processes, such as encoding information, forming and retrieving memories, spatial recognition, and maintaining consciousness

Postsynaptic glutamatergic neurons perform their role through:

- 1- **Ionotropic receptors (iGluRs)** that bind the glu released by presynaptic neurons
They are referred to as **kainate** receptors, 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxalone propionic acid (**AMPA**) and N-methyl-D-aspartate (**NMDA**)
- 2- **Glu metabotropic receptors (mGluRs)** that are members of the G-protein coupled receptors family (GPCR)

Glu Ionotropic receptors



non NMDA receptor

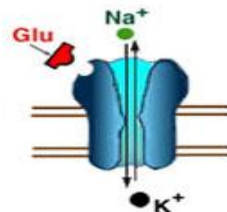


Fig. 6a. Non-NMDA receptors are selectively agonized by kainate, AMPA and quisqualate. The associated ion channels are more permeable to Na^+ and K^+ ions than Ca^{2+} (from Kandel et al., 1991).

NMDA receptor

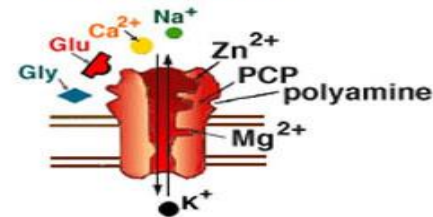


Fig. 6b. NMDA receptors are structurally complex, with separate binding sites for glutamate, glycine, Mg^{2+} , Zn^{2+} and polyamines. NMDA-gated channels are more permeable to Ca^{2+} than Na^+ ions (from Kandel et al., 1991).

Διεγερτοτοξικότητα του Glu

Διεγερτοτοξικότητα ονομάζεται η παθολογική κατάσταση με την οποία τα νευρικά κύτταρα καταστρέφονται και σκοτώνονται από το glu (και παρόμοιες ουσίες)

Αυτό συμβαίνει όταν οι υποδοχείς του glu (υποδοχείς NMDA και AMPA) είναι υπερενεργοποιημένοι (υπερδιεγερμένοι)

Η εκτεταμένη διέγερση των υποδοχέων glu συνδέεται με

Υπογλυκαιμία και εγκεφαλικό

(περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει έλλειψη γλυκόζης και/ή οξυγόνου καταλήγοντας σε έλλειψη ενέργειας στο ΚΝΣ)

Excitotoxicity of Glu

Excitotoxicity is called the pathological condition in which nerve cells are damaged and killed by Glu (and similar substances)

This occurs when Glu receptors (NMDA and AMPA receptors) are overactivated (overstimulated)

Extensive stimulation of Glu receptors is associated with

Hypoglycemia and stroke

(cases in which there is a lack of glucose and/or oxygen resulting in a lack of energy in the CNS)

Διεγερτοτοξικότητα του Glu

Επέρχεται όταν τα κυτταρικά ενεργειακά αποθέματα εξαντλούνται (όπως σε **υπογλυκαιμία** ή **εγκεφαλικό**, κλπ)



Αδυναμία των ενεργο-εξαρτώμενων αντλιών πρόσληψης glu



Συσσώρευση glu στη συναπτική σχισμή



Υπερδιέγερση των μετασυναπτικών υποδοχέων του glu



Παρατεταμένη ενεργοποίηση των υποδοχέων του glu οδηγεί σε παρατεταμένο άνοιγμα του ιοντικού διαύλου του υποδοχέα και την **εισροή μοιραίων ποσών Ca^{2+}** , που ενεργοποιούν κυτταροτοξικά ενδοκυττάρια μονοπάτια στους μετασυναπτικούς νευρώνες

Excitotoxicity of Glu

It occurs when cellular energy reserves are depleted
(as in **hypoglycemia** or **stroke**, etc.)



Weakness of energy-dependent pumps to uptake Glu



Accumulation of Glu in the synaptic cleft



Hyperstimulation of postsynaptic Glu receptors



Prolonged activation of Glu receptors leads to prolonged opening of the receptor's ion channel and the **influx of fatal amounts of Ca^{2+}** , which activate cytotoxic intracellular pathways in postsynaptic neurons

Βιοχημεία της Εγκεφαλικής Ισχαιμίας

Εγκεφαλική Ισχαιμία

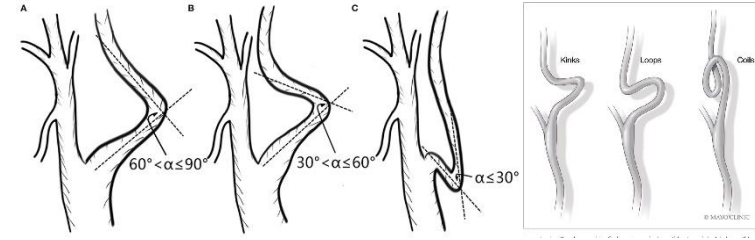
- Πρόκειται για δυνητικά αντιστρεπτή αλλοιωμένη κατάσταση της εγκεφαλικής φυσιολογίας και βιοχημείας, που επέρχεται με τη διακοπή (ή σημαντική μείωση) της προμήθειας υποστρωμάτων λόγω αγγειακής στένωσης ή καμψής

Εγκεφαλικό

- ορίζεται ως “μία οξεία νευρολογική δυσλειτουργία αγγειακής προέλευσης με απότομη (ξαφνική – σε seconds) ή ταχεία (σε ώρες) εμφάνιση των συμπτωμάτων και σημάτων που αντιστοιχούν στις εμπλεκόμενες εστίες του εγκεφάλου”

(Goldstein et al, 1989)

Biochemistry of Cerebral Ischemia

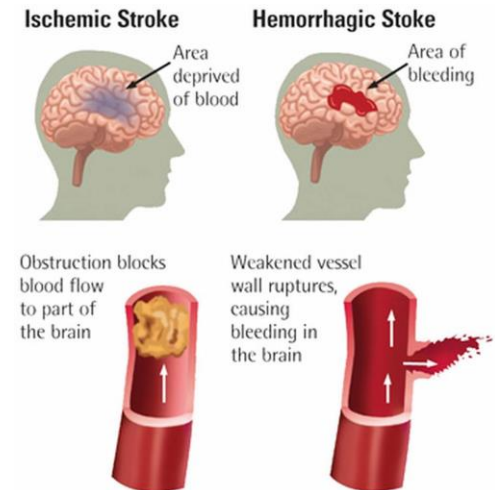


Cerebral Ischemia

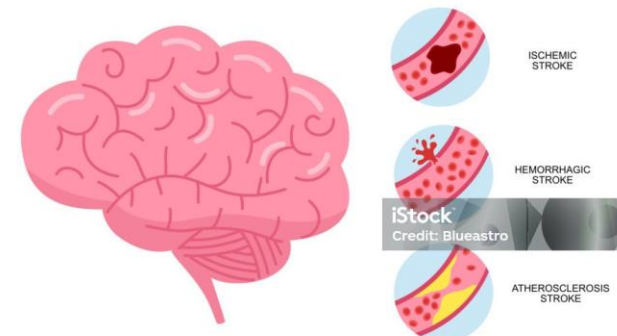
- A potentially reversible altered state of cerebral physiology and biochemistry, brought about by the interruption (or significant reduction) of substrate supply due to vascular stenosis or kinking

Stroke

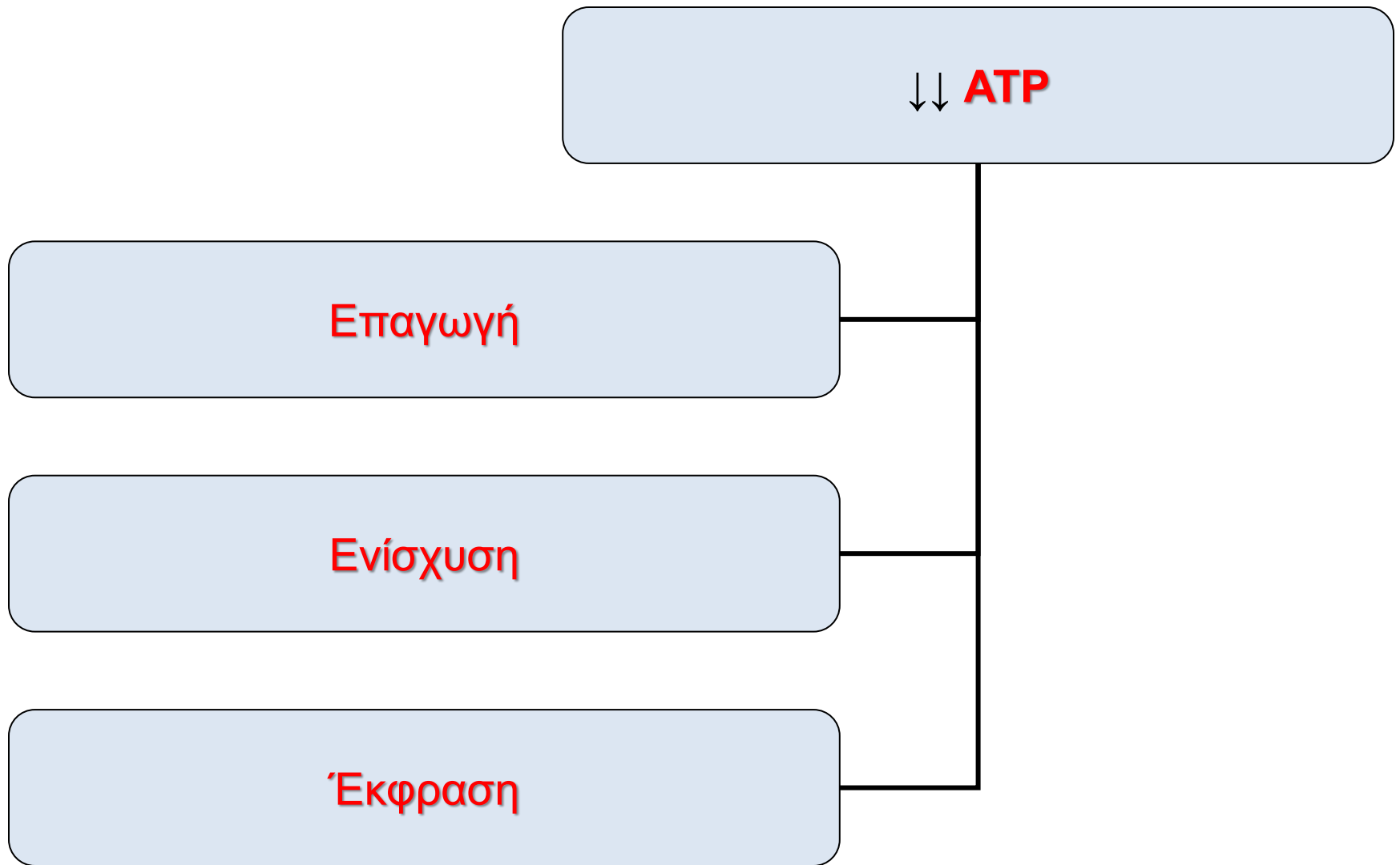
- defined as "an acute neurological dysfunction of vascular origin with an abrupt (sudden - in seconds) or rapid (in hours) appearance of symptoms and signs corresponding to the involved brain foci"
(Goldstein et al, 1989)



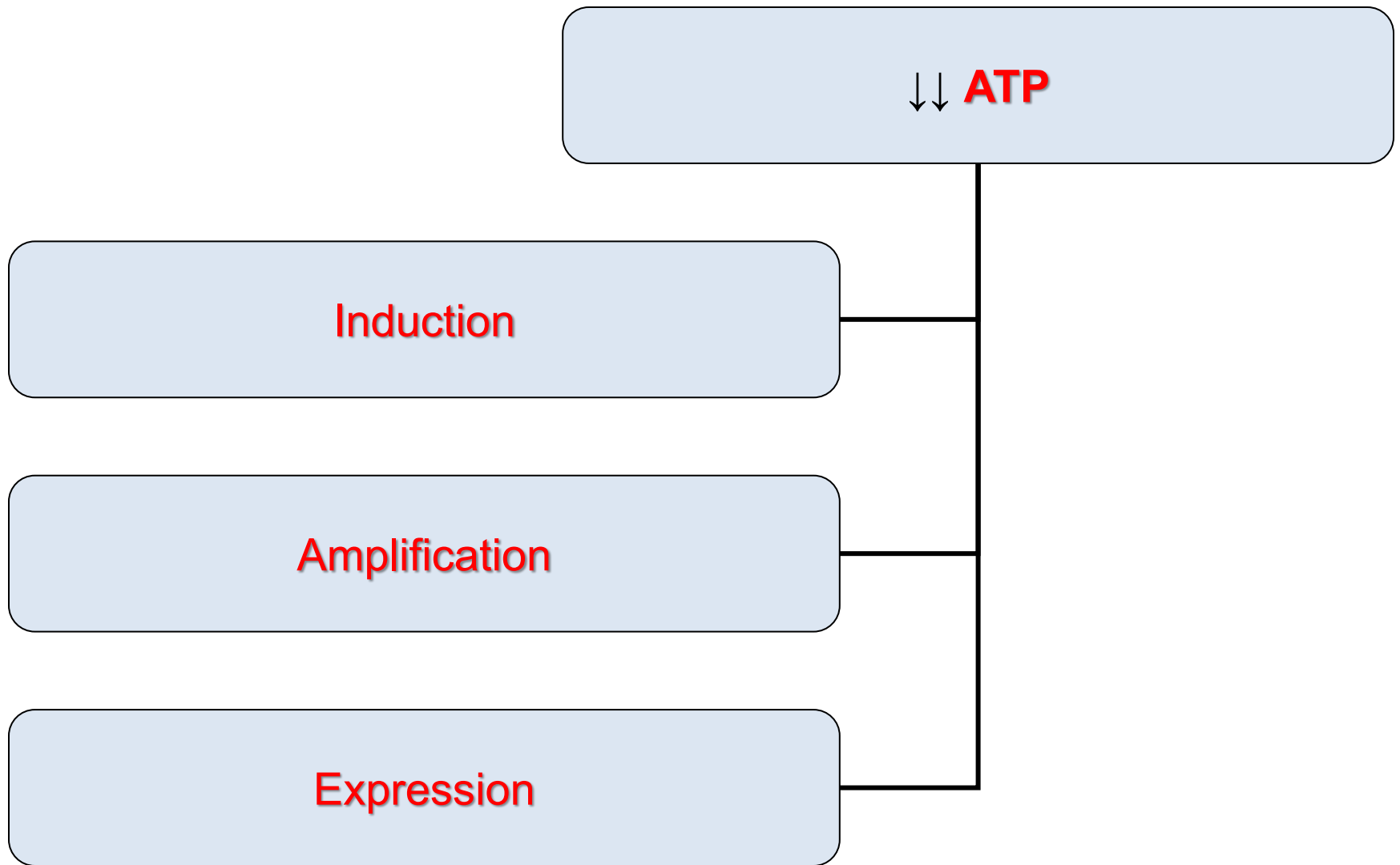
TYPES OF BRAIN STROKE



Παθοφυσιολογία της Εγκεφαλικής Ισχαιμίας



Pathophysiology of Cerebral Ischemia



Μείωση της τροφοδοσίας οξυγόνου στους ισχαιμικούς νευρώνες

Τα κύτταρα οδηγούνται σε αναερόβιο μεταβολισμό παράγοντας γαλακτικό

Εξάντληση του ATP

Κακή λειτουργία των μεμβρανικών ιοντικών συστημάτων

Εκπόλωση των νευρώνων

Εισροή ασβεστίου

Απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, όπως **glu**
(δημιουργώντας **διεγερτοτοξικότητα glu**)

Συσώρευση επί πλέον ενδοκυττάριου
 Ca^{2+} που οδηγεί σε πρόσθετη έκλυση
glu (φαύλος κύκλος)

Φάση
Επαγωγής

Φάση
Ενίσχυσης

Decrease of oxygen supply in ischemic neurons

Neuronal cells are driven to anaerobic glycolysis producing lactate



Depletion of ATP



Malfunction of membrane ionic systems



Depolarization of neurons



Calcium influx



Liberation of neurotransmitters, such as **Glu**
(**Excitotoxicity glu**)



**Even more accumulation of intracellular
Ca²⁺ leading to additional release of Glu
(vicious circle)**

**Induction
Phase**

**Amplification
Phase**

Φάση έκφρασης

Ca²⁺



- 1-τα κύτταρα υπερδιεγείρονται και οδηγούνται στην παραγωγή επιβλαβών ουσιών, πχ **ελεύθερες ρίζες (κατάληξη: οξειδωτικό stress)**
- 2- ενεργοποίηση ασβεστιο-εξαρτώμενων ενζύμων, πχ **calpain (κατάληξη: απόπτωση)**
φωσφολιπάσες (κατάληξη: καταστροφή των μεμβρανών)
- 3- το ασβέστιο οδηγεί στην έκλυση επί πλέον glu (**διεγερτοτοξικότητα glu**)



Οι κυτταρικές μεμβράνες θραύονται από φωσφολιπάσες



Αυξάνεται η διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών, έτσι περισσότερα ιόντα και επιβλαβείς ουσίες εισέρχονται στα κύτταρα

+

Σπάζουν οι μιτοχονδριακές μεμβράνες και απελευθερώνουν τοξίνες και αποπτωτικούς παράγοντες στα κύτταρα

Expression Phase

Ca²⁺



- 1-cells are overstimulated and driven to produce harmful substances, e.g.
free radicals (result: oxidative stress)
- 2- activation of calcium-dependent enzymes, e.g.
calpain (result: apoptosis)
phospholipases (result: destruction of membranes)
- 3- calcium drives to even more release of Glu (**excitotoxicity glu**)



Cell membranes are broken down by phospholipases



The permeability of cell membranes increases, so more ions and harmful substances enter the cells

+

Mitochondrial membranes rupture and release of **toxins** and **apoptotic factors** into the cells

Εκτεταμένη παραγωγή γαλακτικού στην ισχαιμία

Στην εγκεφαλική ισχαιμία, η έλλειψη οξυγόνου στρέφει το μεταβολισμό της γλυκόζης στο αναερόβιο μονοπάτι και στην παραγωγή γαλακτικού

Το γαλακτικό συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της ισχαιμίας:

- 1- **Μειώνει το pH τραυματίζοντας και ανενεργοποιώντας τα μιτοχόνδρια**
- 2- **Η εκ του γαλακτικού μείωση του NADH** (απαιτείται για τη σύνθεση ATP) συνήθως οδηγεί σε μη επαρκή, μετά την ισχαιμία, ανάκτηση του ATP
- 3- **Το γαλακτικό αυξάνει τους τραυματισμούς που οφείλονται σε ελεύθερες ρίζες**
↑ **Γαλακτικό** στους νευρώνες → οξέωση → υποκίνηση προ-οξειδωτικής δράσης
→ ↑ η ταχύτητα μετατροπής των O_2^- σε H_2O_2 ή σε ρίζες hydroxyperoxyl

Extensive lactate production in ischemia

In cerebral ischemia, lack of oxygen shifts glucose metabolism to the anaerobic pathway and lactate production

Lactate contributes to the pathophysiology of ischemia:

- 1- **It lowers the pH, injuring and inactivating mitochondria**
- 2- **The decrease of NADH due to lactate production** (it is needed for ATP synthesis)
usually results in insufficient, post-ischemia, ATP recovery
- 3- **Lactate increases injuries due to free radicals**
↑ **Lactate** in neurons → acidosis → induction of pro-oxidative activity
→ ↑ conversion rate of O_2^- to H_2O_2 or hydroxyperoxyl radicals

Οξειδωτικό stress από Ισχαιμία

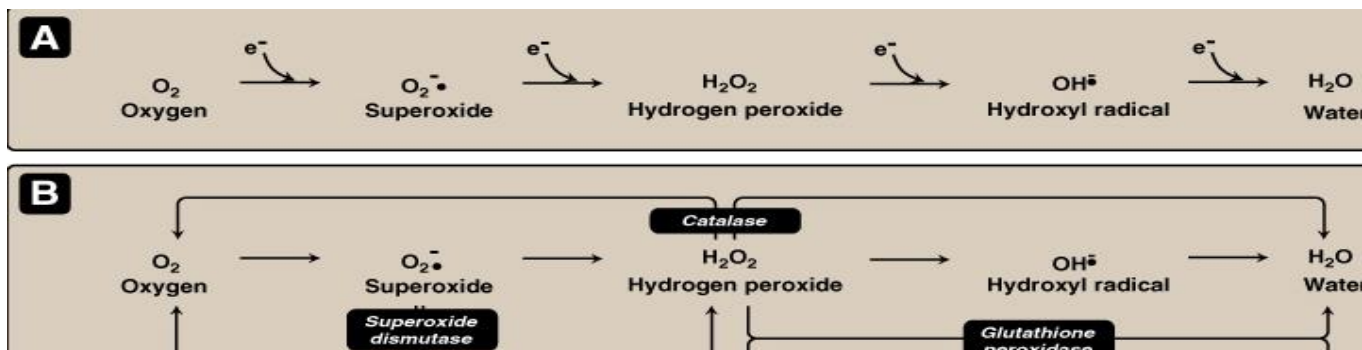
Τι είναι τα ROS?

Τα Reactive oxygen species (ROS) σχηματίζονται από τη μερική αναγωγή του μοριακού O_2 με προσθήκη ηλεκτρονίων, οδηγώντας στην παραγωγή **superoxide**, **hydrogen peroxide** & **hydroxyl radical**.

Εν γένει, τα ROS προκαλούν ζημιά σε DNA, πρωτεΐνες και ακόρεστα ΛΟ των κυττάρων.

Τι είναι το οξειδωτικό stress

Μια κατάσταση, στην οποία τα κύτταρα υποβάλλονται σε υψηλότερα επίπεδα ROS (ελεύθερες ρίζες) και δεν μπορούν να εξισορροπήσουν τα δηλητηριώδη αποτελέσματά τους με **αντιοξειδωτικά**



Oxidative stress due to Ischemia

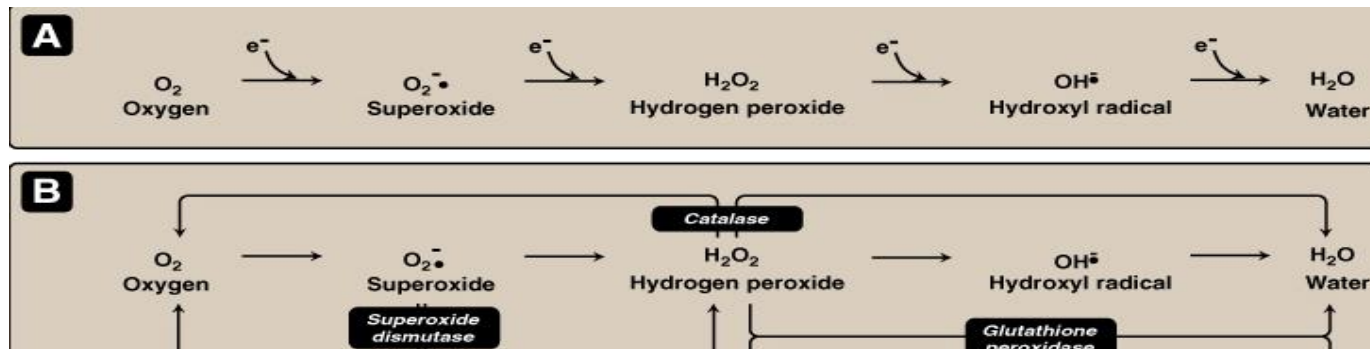
What are ROS?

Reactive oxygen species (ROS) are formed by the partial reduction of molecular O_2 with the addition of electrons, leading to the production of **superoxide, hydrogen peroxide & hydroxyl radical**.

In general, ROS *damage DNA, proteins and unsaturated FAs of cells.*

What is the oxidative stress

A condition in which cells are subjected to extremely high levels of ROS (free radicals) and are unable to balance their poisonous effects with **antioxidants**



Το Οξειδωτικό stress οφείλεται σε ισχαιμία

Επίδραση των ROS στα κύτταρα του ΚΝΣ

- Το NO υπερπαράγεται και καταλήγει να γίνεται νευροτοξικός διαμεσολαβητής, αντιδρώντας με το ανιόν superoxide προς παραγωγή του τοξικού υπεροξυνιτρώδους (peroxynitrite), το οποίο οδηγεί στην παραγωγή πιο ισχυρών νευροτοξικών, όπως είναι οι hydroxylperoxyl ρίζες
- Υπεροξείδωση των λιπιδίων
- Ανενεργοποίηση ενζύμων
- Βλάβες στα νουκλεϊκά οξέα, DNA & RNA
- Έκλυση ιόντων ασβεστίου από ενδοκυττάρια αποθήκες, με αποτέλεσμα επί πλέον βλάβες στους νευρώνες
- Βλάβες στον κυτταροσκελετό

Oxidative stress is due to ischemia

Effect of ROS in CNS cells

- **NO is overproduced and becomes a neurotoxic mediator, reacting with the superoxide anion to produce the toxic peroxynitrite, which leads to the production of more potent neurotoxins, such as hydroxylperoxyl radicals**
- **Lipid peroxidation**
- **Inactivation of enzymes**
- **Damage to nucleic acids, DNA & RNA**
- **Release of calcium ions from intracellular stores, resulting in further damage to neurons**
- **Damage to the cytoskeleton**

Απόπτωση και νέκρωση οφείλονται σε ισχαιμία

- **Νέκρωση:**
παρατηρείται αρχικά, μετά από σοβαρές ισχαιμικές προσβολές
- **Απόπτωση:**
εμφανίζεται σε πιο ήπιες προσβολές με μεγαλύτερη περίοδο επιβίωσης
- Ο μηχανισμός κυτταρικού θανάτου εμπλέκει ασβεστιο-επαγόμενη και μεσολαβούμενη από **calpain πρωτεόλυση** του εγκεφαλικού ιστού
- **Υποστρώματα της calpain (μεταξύ άλλων):**
 - Πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού
 - Μembranικές πρωτεΐνες
 - Ρυθμιστικές και σηματοδοτικές πρωτεΐνες

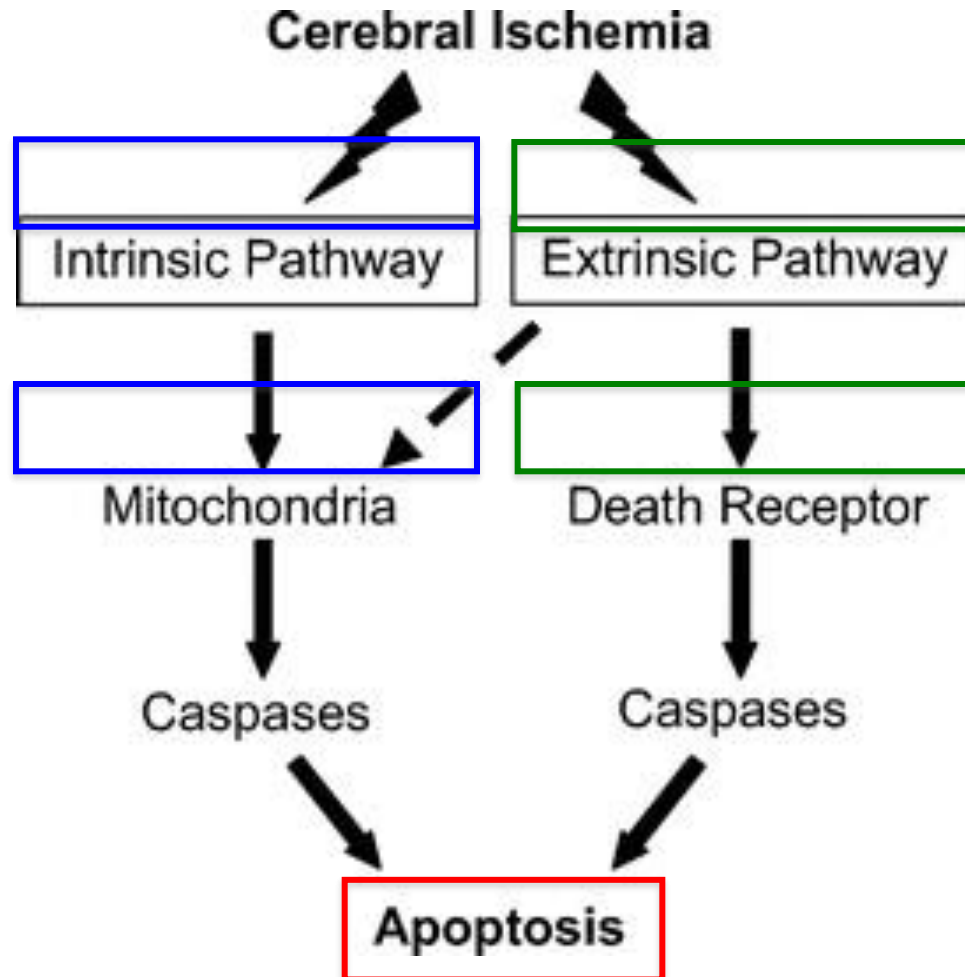
Apoptosis and necrosis are due to ischemia

- **Necrosis:**
observed initially, after severe ischemic insults
- **Apoptosis:**
occurs in milder lesions with a longer survival period
- Mechanism of cell death involves calcium-induced and **calpain-mediated proteolysis** of brain tissue
- **Substrates (main) of calpain:**
 - Cytoskeletal proteins
 - Cell membrane proteins
 - Regulatory and signaling proteins

Απόπτωση

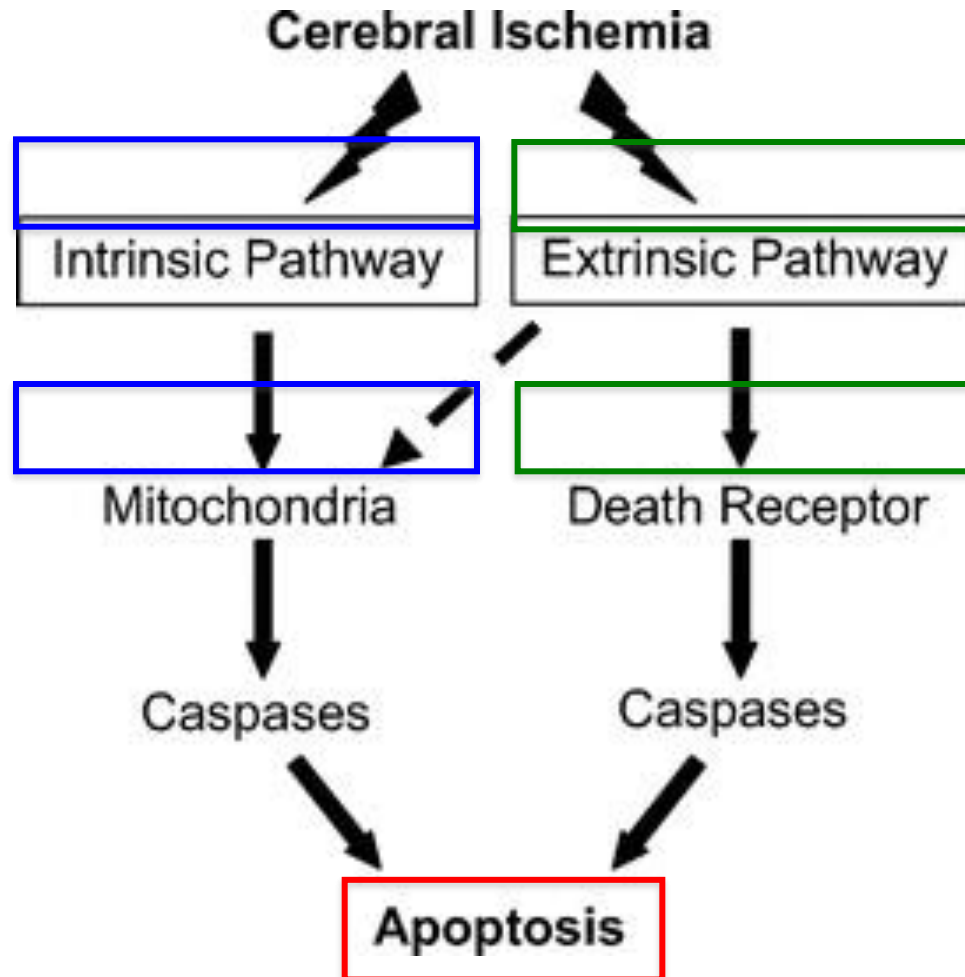
Θραύση μιτοχονδρίων, έκλυση τοξινών και αποπτωτικών παραγόντων στα κύτταρα.

Η εκκίνηση του, εξαρτώμενου από caspase, αποπτωτικού καταρράκτη οδηγεί τα κύτταρα σε αυτοκτονική πράξη.



Apoptosis

Breakage of mitochondria, release of toxins and apoptotic factors in cells.
Initiation of the caspase-dependent apoptotic cascade leads cells to commit suicide.

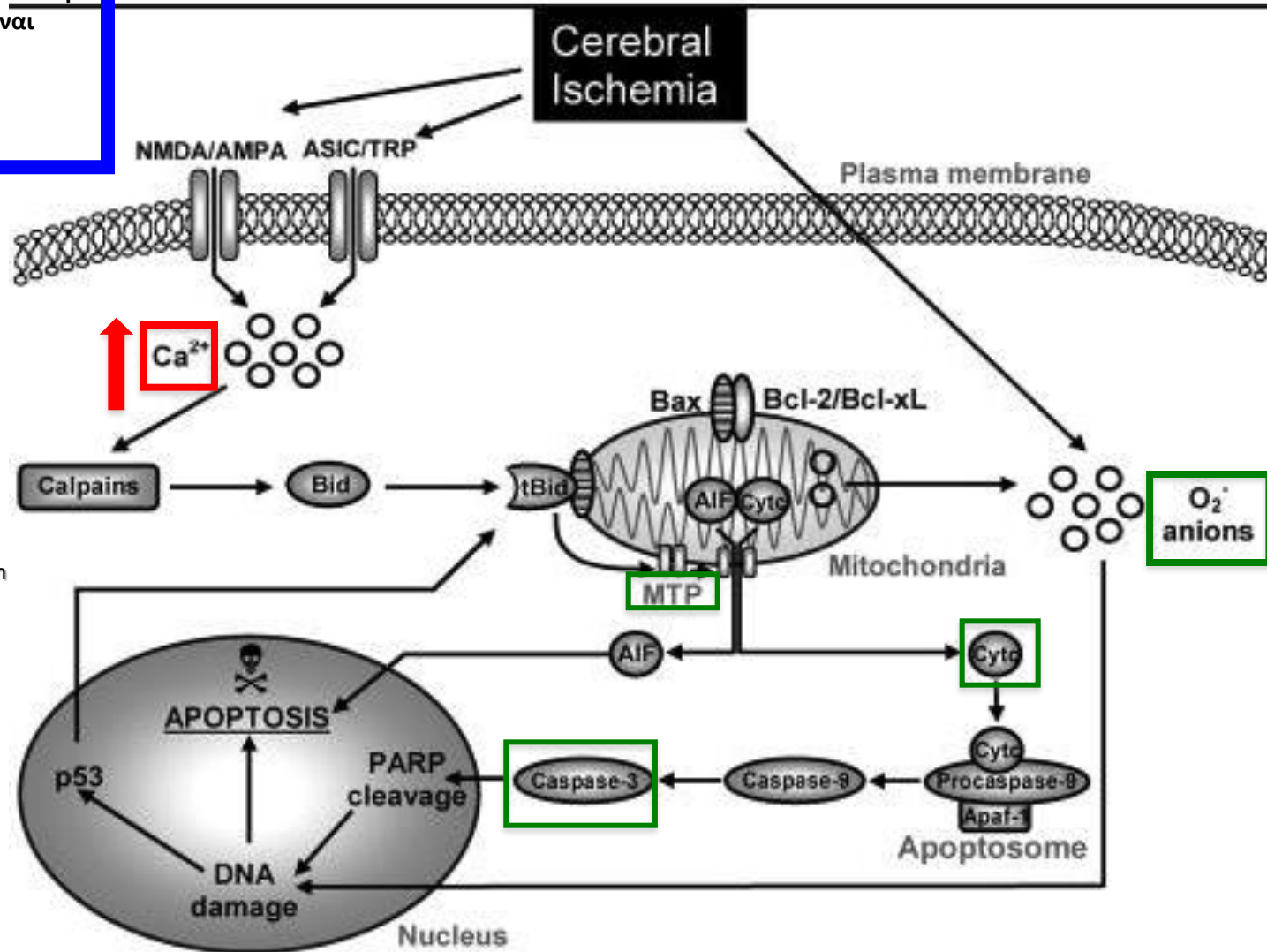


INTRINSIC APOPTOTIC PATHWAY

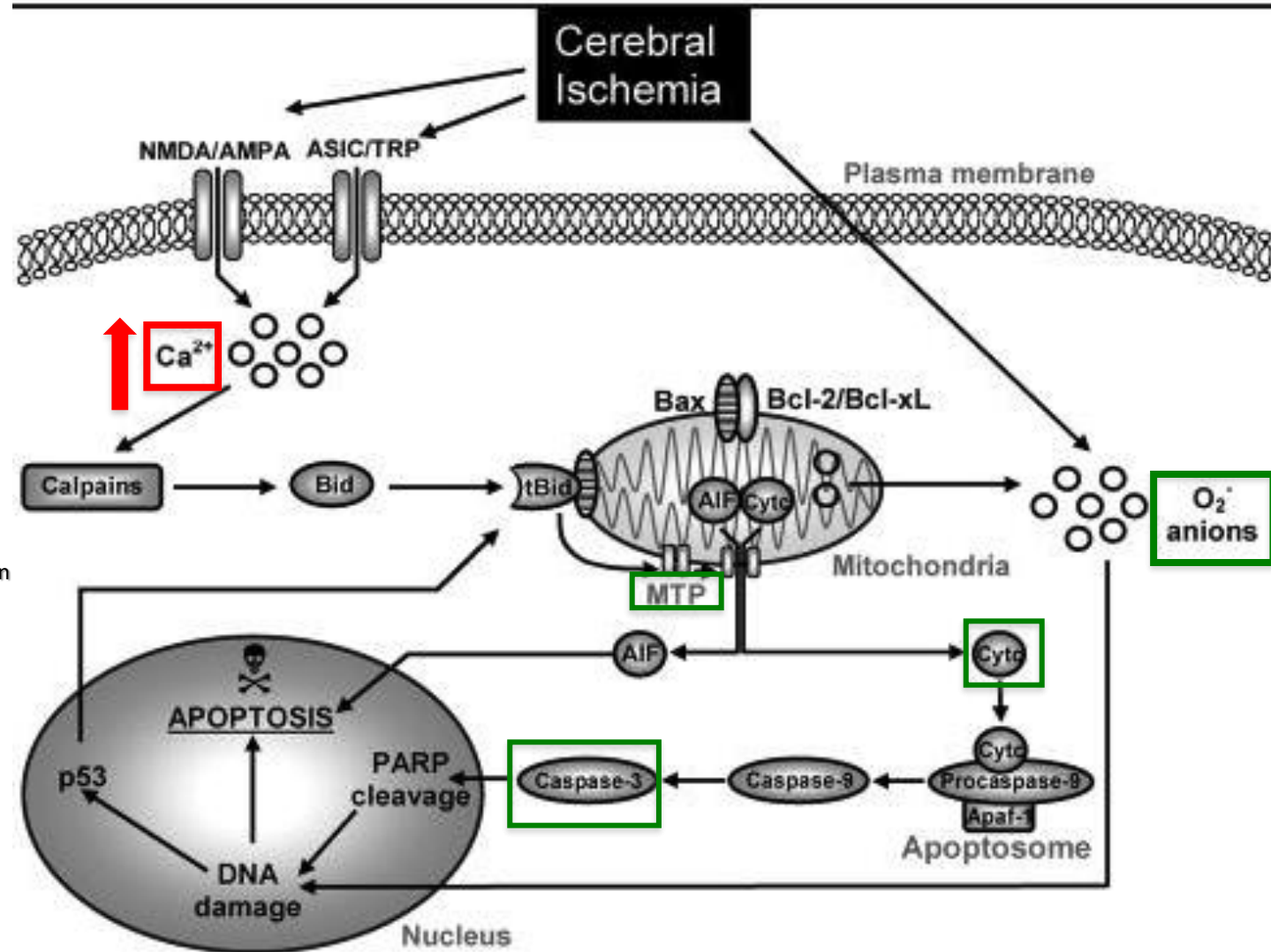
Οι Calpains είναι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες, των οποίων η πρωτεολυτική δραστηριότητα (μη αντιστρεπτή) είναι εναντίον κυτταροσκελετικών και ρυθμιστικών πρωτεϊνών

ASIC: Acid-Sensing Ion Channel
TRP: Transient-Receptor Potential

MTP: mitochondrial trifunctional protein



INTRINSIC APOPTOTIC PATHWAY

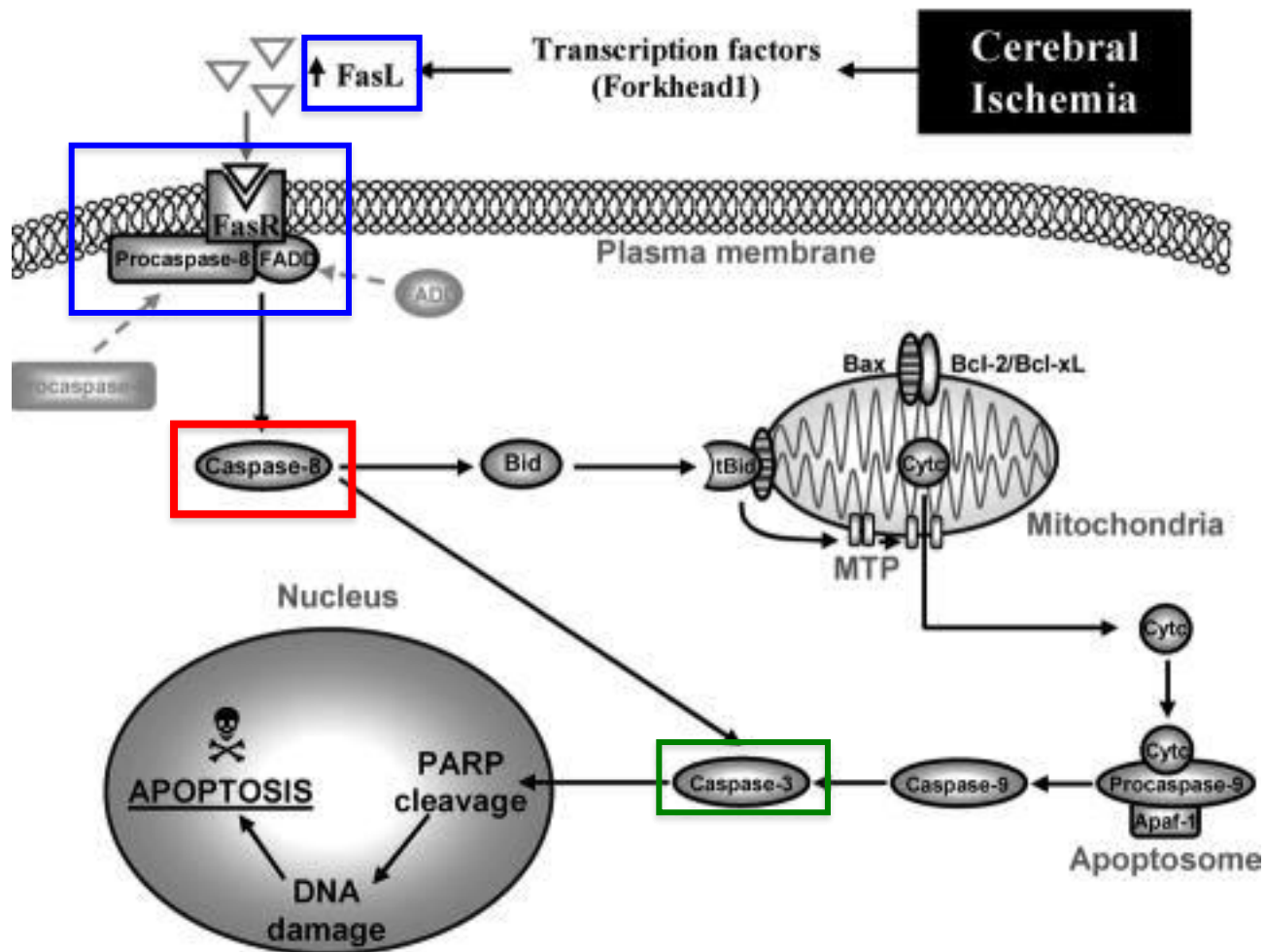


Calpains are cytoplasmic proteinases, the proteolytic activity (irreversible) of which is against cytoskeletal and regulatory proteins

ASIC: Acid-Sensing Ion Channel
TRP: Transient-Receptor Potential

MTP: mitochondrial trifunctional protein

EXTRINSIC APOPTOTIC PATHWAY



EXTRINSIC APOPTOTIC PATHWAY

