

Βιοχημεία του Νευρικού Συστήματος

***Δ. Βύνιος
2023***

Περιεχόμενα

Μεταφορά μέσω του BBB

Μεταφορά Νευροδιαβιβαστών

Μεταβολισμός του ΚΝΣ

Βιοχημική θεώρηση των ασθενειών του ΚΝΣ

Χημική ανάλυση του ΕΝΥ

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**

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 K_m 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

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 Β12, Β6, Β1, 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

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

Επιπρόσθετα των: epinephrine, aspartate, nitric oxide

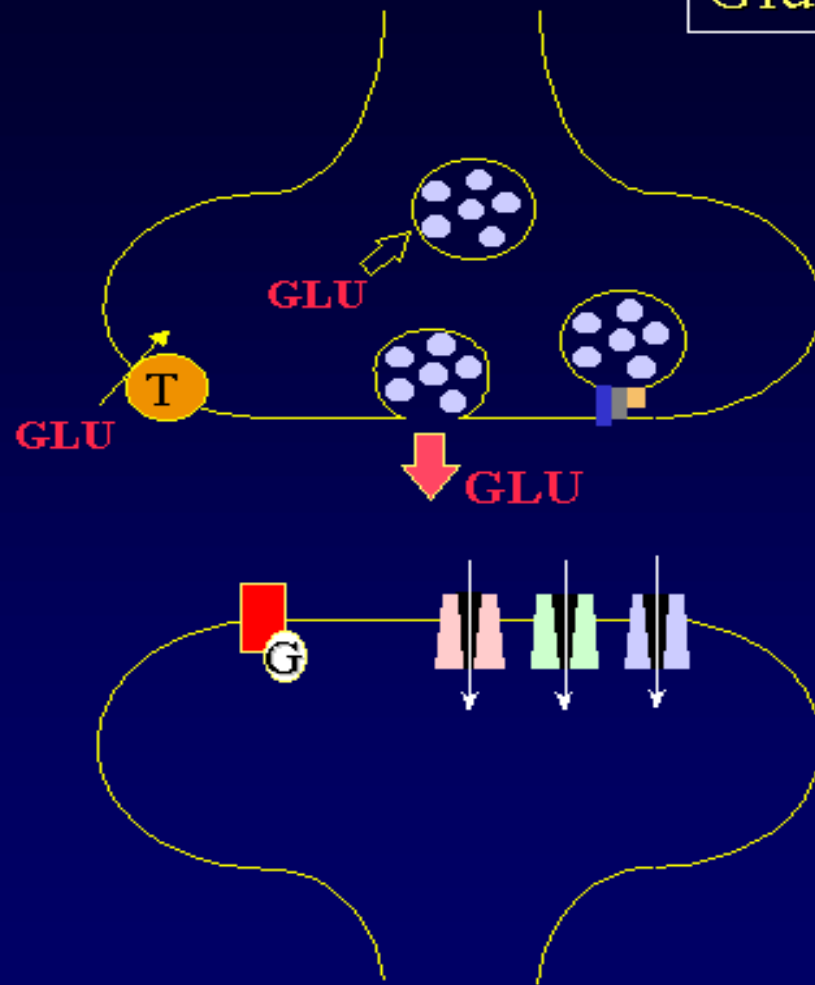
Μεταβολισμός των νευροδιαβιβαστών

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)

Μεταβολισμός των νευροδιαβιβαστών

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 Decarboxylase
PLP

DOPA → Melanin
melanocytes

Dopamine

Dopamine Hydroxylase
Cu²⁺
Βιταμίνη C

Norepinephrine

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

Epinephrine

Methyl transferase
(SAM)

MAO-A

VMA

Στα ΟΥΡΑ

Monoamine Oxidases

MAO-A

5 HIAA

Tryptophan

Tryptophan Hydroxylase
BH4

Serotonin

Melatonin

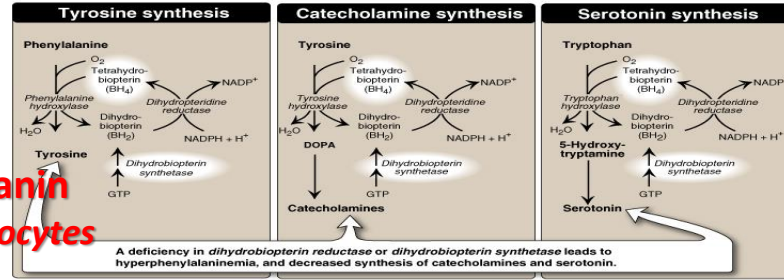


Figure 20.16 Biosynthetic reactions involving amino acids and tetrahydrobiopterin.

Copyright © 2005 Lippincott Williams & Wilkins

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

Νευροδιαβιβαστής: Ακετυλοχολίνη

Σύνθεση στο ΚΝΣ (στις προσυνάψεις)



Χολίνη:

1- Λήψη από τη διατροφή

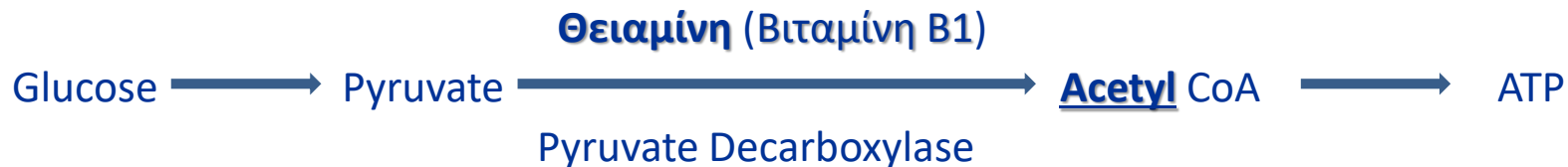
2- Από τη φωσφατιδυλοχολίνη (PC) των μεμβρανικών λιπιδίων

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

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 νεύρων:

- 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

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**)

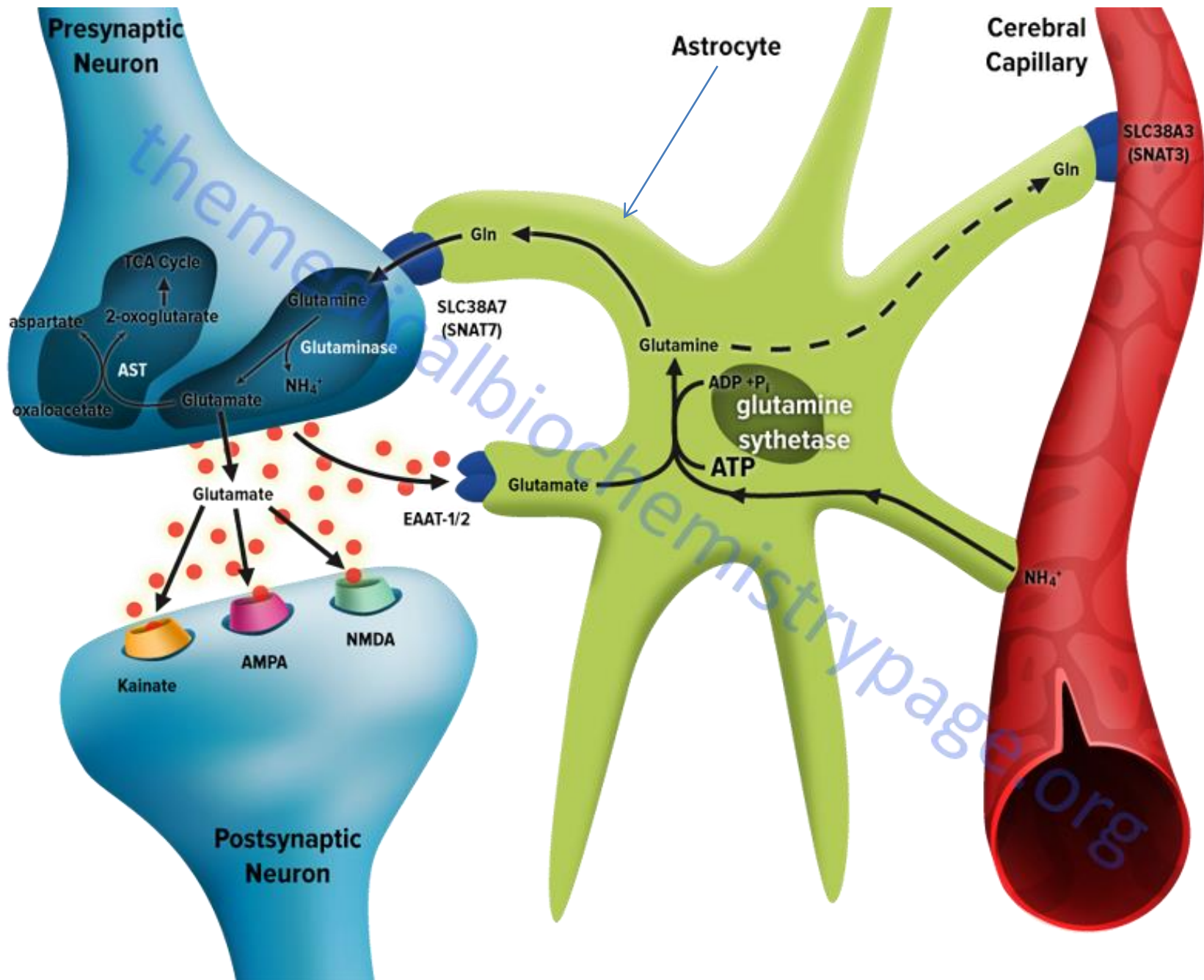
Τύχη του glu των αστροκυττάρων:

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



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)

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).

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



Μεταβολισμός του ΚΝΣ

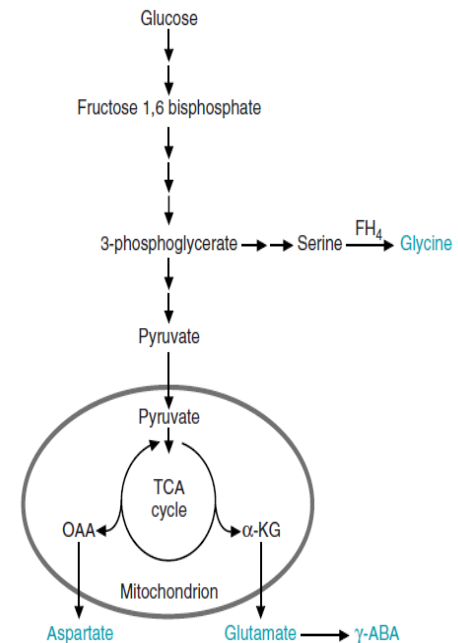
Μεταβολισμός Γλυκόζης και Ενέργειας

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

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 ακόρεστα 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

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

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)

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

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

Το Glu ως νευροδιαβιβαστής

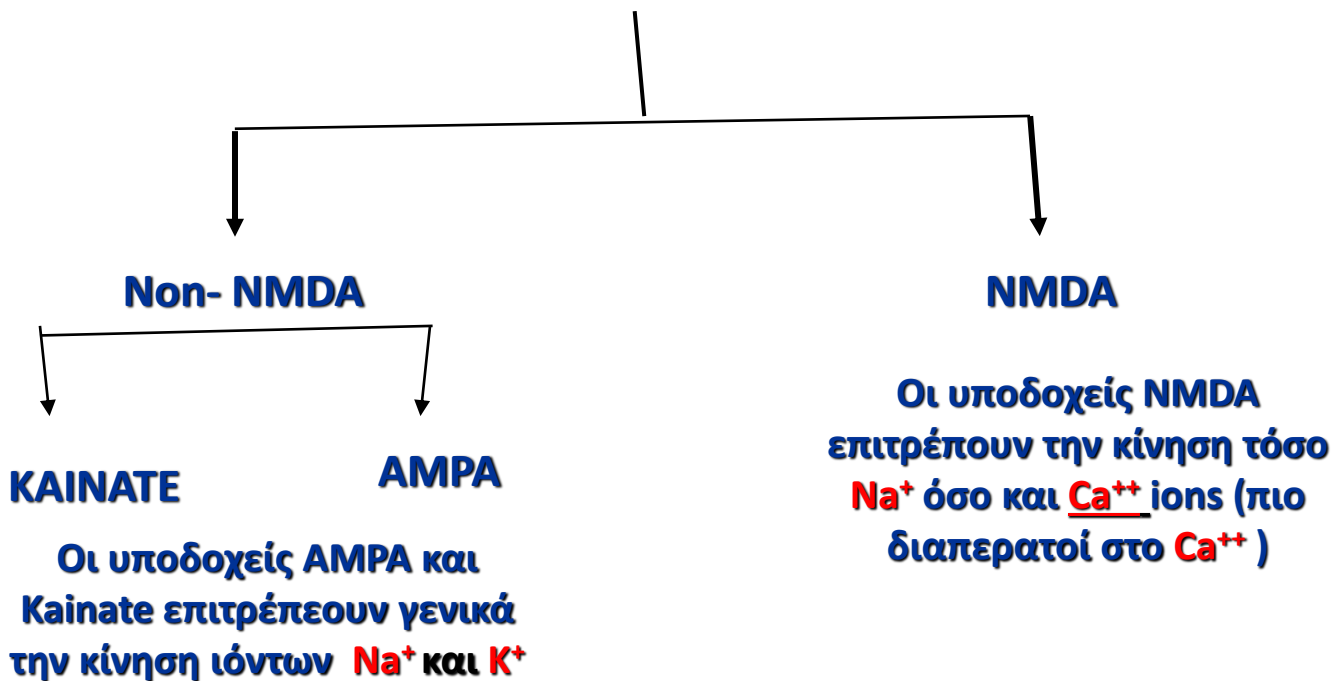
Ρόλος του glu ως διαβιβαστής στο ΚΝΣ:

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)

Ιονοτροπικοί υποδοχείς Glu



non NMDA receptor

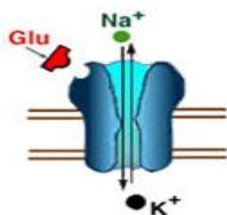


Fig. 6a. Non-NMDA receptors are selectively agonized by kainate, AMPA and quisqualate. The associated ion channels are more permeable to Na^+ and K^+ ions than Ca^{2+} (from Kandel et al., 1991).

NMDA receptor

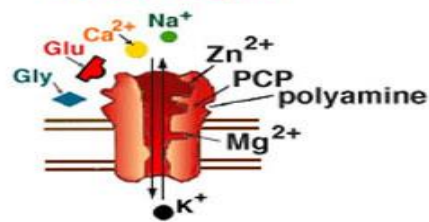


Fig. 6b. NMDA receptors are structurally complex, with separate binding sites for glutamate, glycine, Mg^{2+} , Zn^{2+} and polyamines. NMDA-gated channels are more permeable to Ca^{2+} than Na^+ ions (from Kandel et al., 1991).

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)

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

Βιοχημεία της Εγκεφαλικής Ισχαιμίας

Εγκεφαλική Ισχαιμία

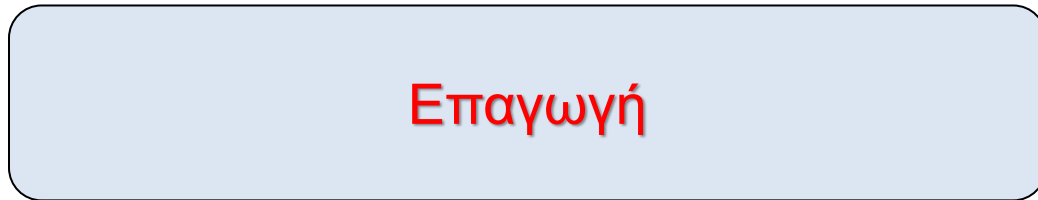
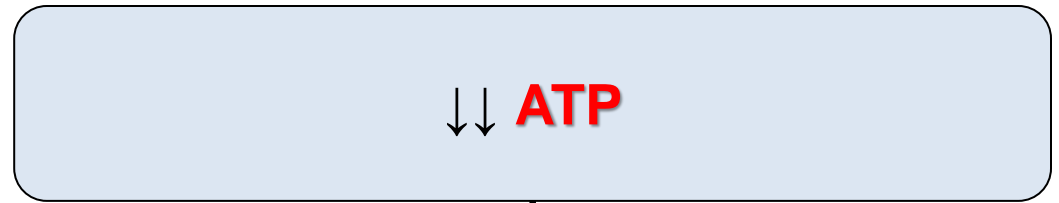
- Πρόκειται για δυνητικά αντιστρεπτή αλλοιωμένη κατάσταση της εγκεφαλικής φυσιολογίας και βιοχημείας, που επέρχεται με τη διακοπή (ή σημαντική μείωση) της προμήθειας υποστρωμάτων λόγω αγγειακής στένωσης ή καμψής

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)

Παθοφυσιολογία της Εγκεφαλικής Ισχαιμίας



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
Ca²⁺ που οδηγεί σε πρόσθετη έκλυση
glu (φαύλος κύκλος)**

Φάση
Επαγωγής

Φάση
Ενίσχυσης

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

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

Οξειδωτικό stress από Ισχαιμία

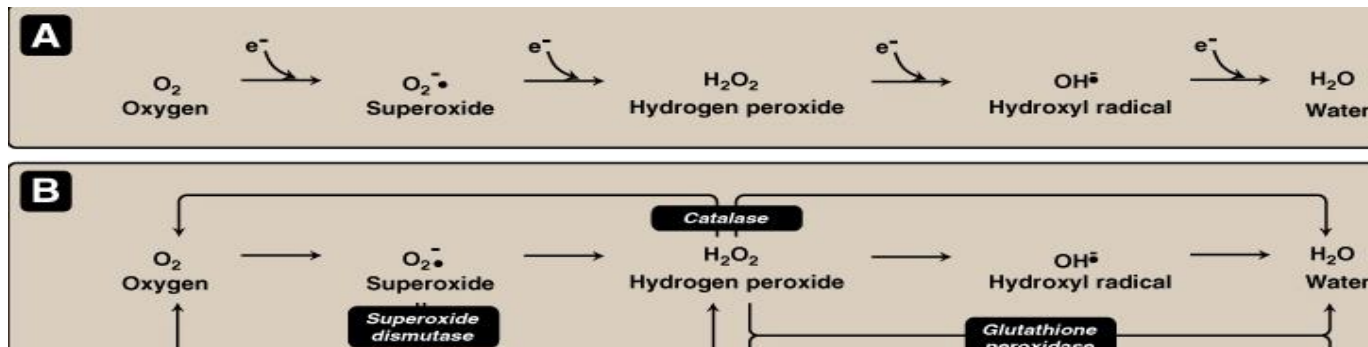
Τι είναι τα ROS?

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**



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

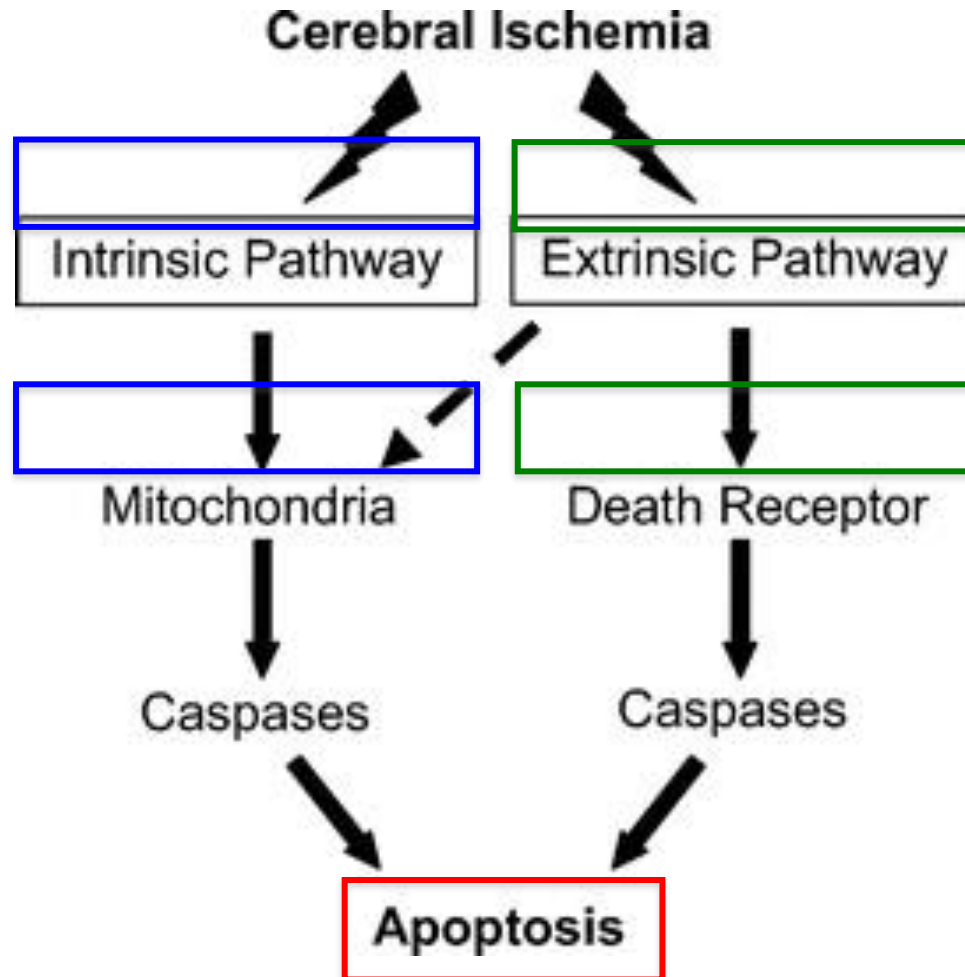
Απόπτωση και νέκρωση οφείλονται σε ισχαιμία

- **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
 - Μεμβρανικές πρωτεΐνες
 - Ρυθμιστικές και σηματοδοτικές πρωτεΐνες

Απόπτωση

Θραύση μιτοχονδρίων, έκλυση τοξινών και αποπτωτικών παραγόντων στα κύτταρα.

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

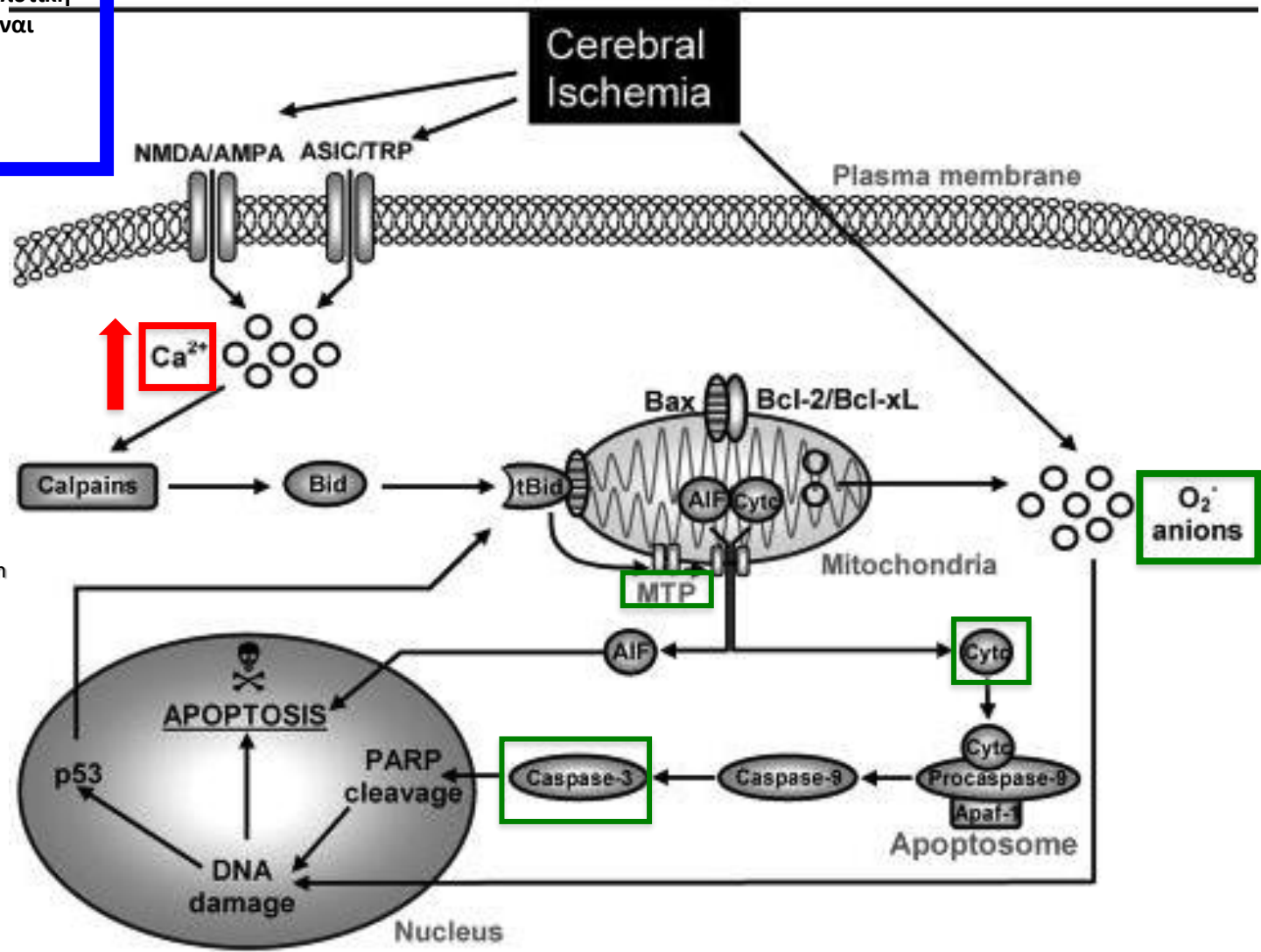


INTRINSIC APOPTOTIC PATHWAY

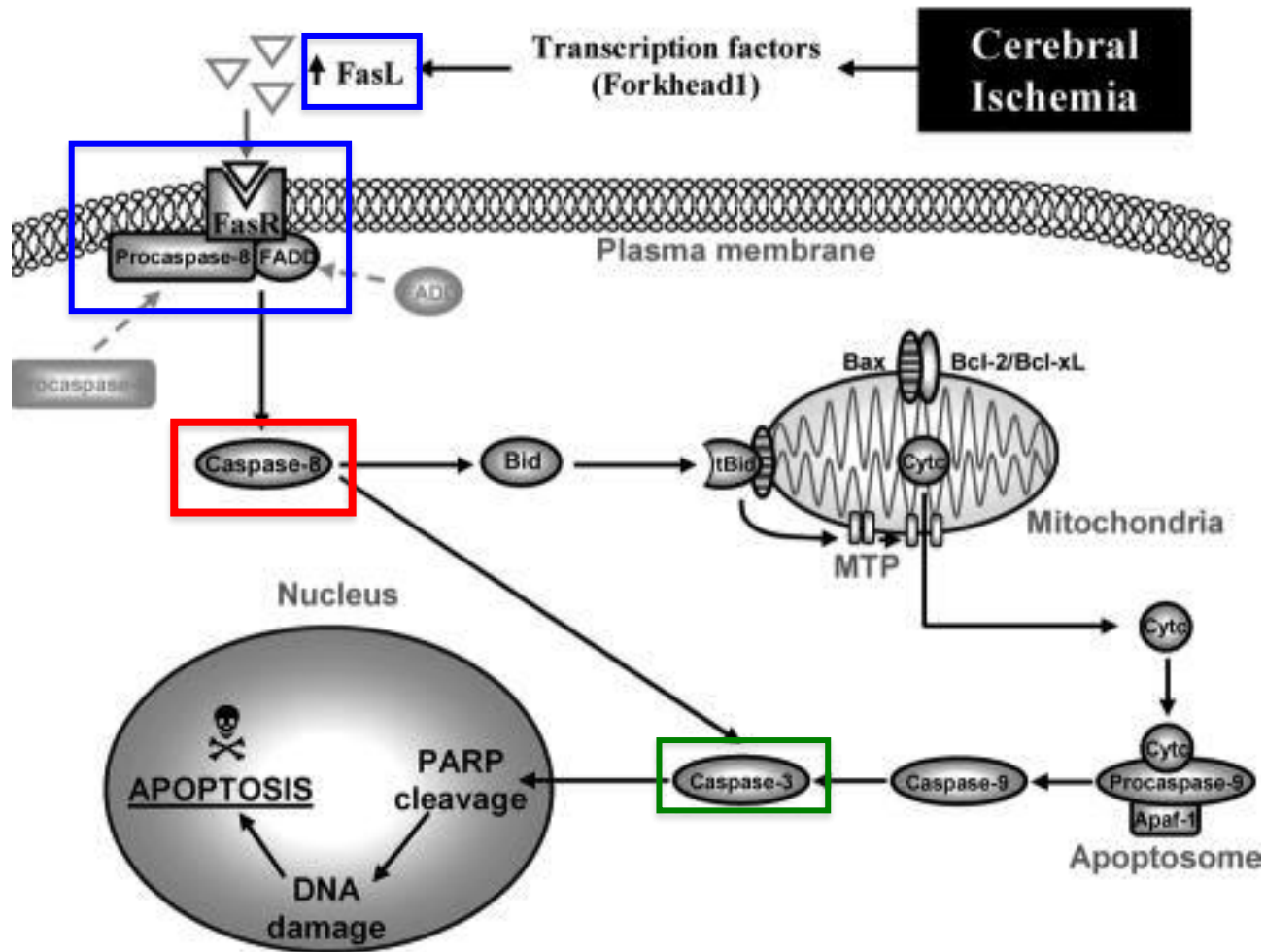
Οι Calpains είναι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες, των οποίων η πρωτεολυτική δραστηριότητα (μη αντιστρεπτή) είναι εναντίον κυτταροσκελετικών και ρυθμιστικών πρωτεϊνών

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

MTP: mitochondrial trifunctional protein



EXTRINSIC APOPTOTIC PATHWAY



Fas ligand: a type-II transmembrane protein that belongs to the TNF family

Broughton et al., 2009; Stroke