

Az agyi metabolizmus

Dr. Domoki Ferenc

Klasszikus agyi metabolizmus

- Glükóz központi (egyedüli) szerepet játszik a neuronok anyagcseréjében
- Aerob oxidáció
- agyi glükózm metabolizmus: Cerebral Metabolic Rate of glucose (CMR_{glc})- 30-70 $\mu\text{M}/\text{perc}/100\text{g}$
- agyi oxigénmetabolizmus (CMR_{O_2})- 3.3 $\text{ml}/\text{perc}/100\text{g}$

A glükóz aerob oxidációja



Valóban, $\text{CMR}_{\text{O}_2} / \text{CMR}_{\text{glc}} = 5.5$, és a
respirációs hányados $\text{RQ} = V_{\text{CO}_2} / V_{\text{O}_2} \approx 1$

Az agyi energiametabolizmus

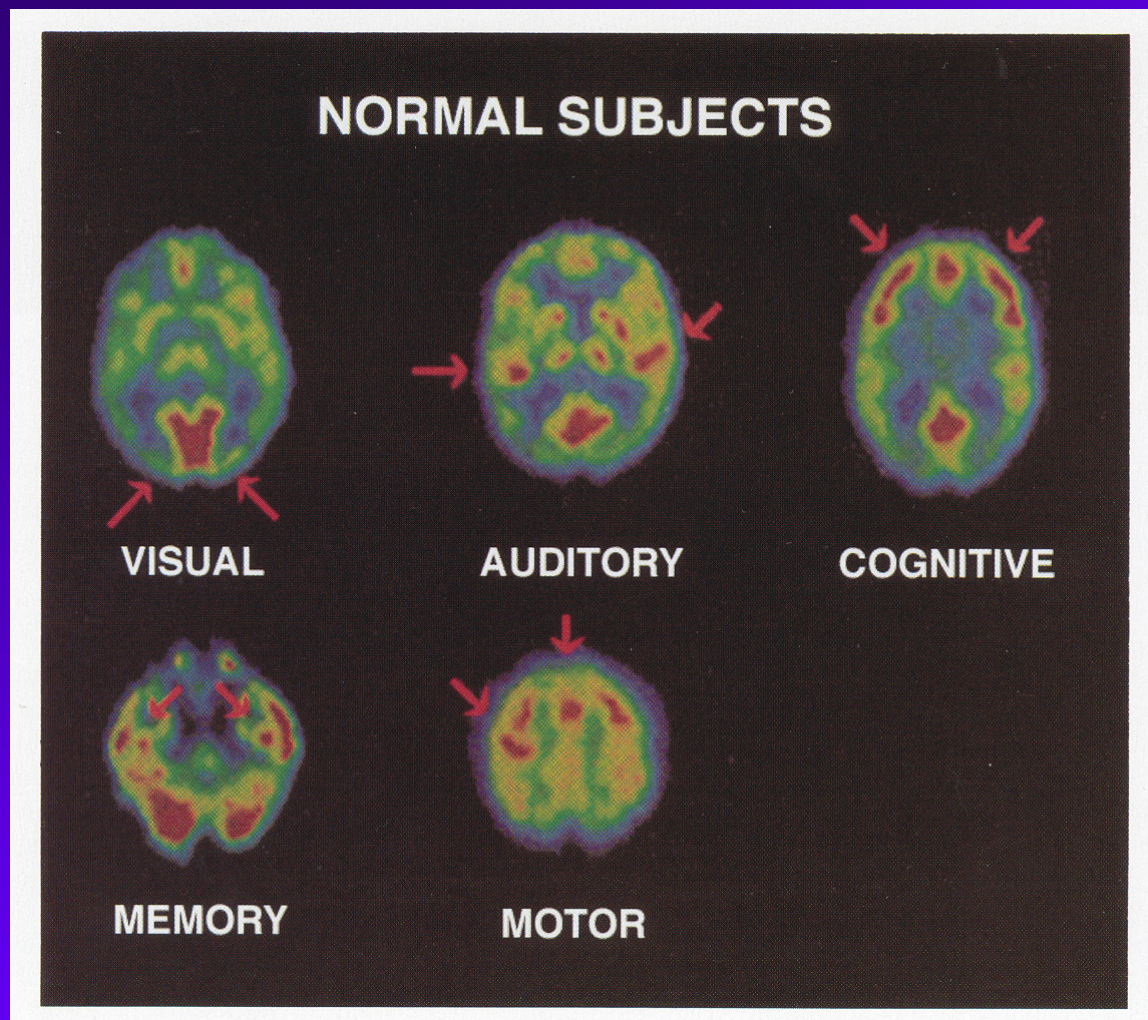


- Alapja a glükóz aerob oxidációja
- CMRO_2 (az oxigén cerebrális metabolikus rátája):
~50ml/perc, **a nyugalmi O_2 fogyasztás 20%-a**
- A keringéssel oda kell naponta szállítani: ~72 liter oxigént, ~100g glükózt, ugyanakkor el kell szállítani ~72 liter szén-dioxidot, ~50 ml metabolikus vizet és ~1500 kJ hőt

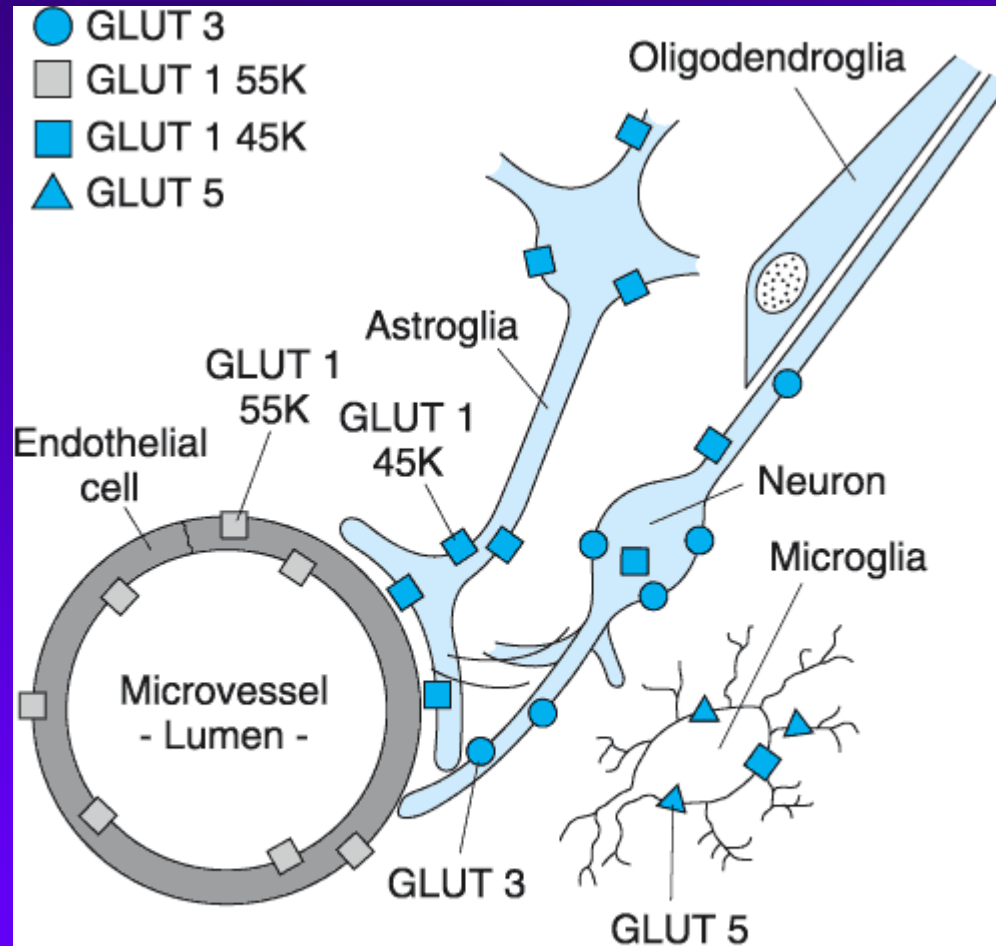
A neuronális aktivitás és a helyi CMRglc szorosan kapcsoltak

2-deoxy-D-glükóz vizsgálatok: autoradiográfiás
majd PET CMRglc meghatározások

Humán CMRglc PET térképek különböző feladatok végzése közben



Agyi glükóz transzport



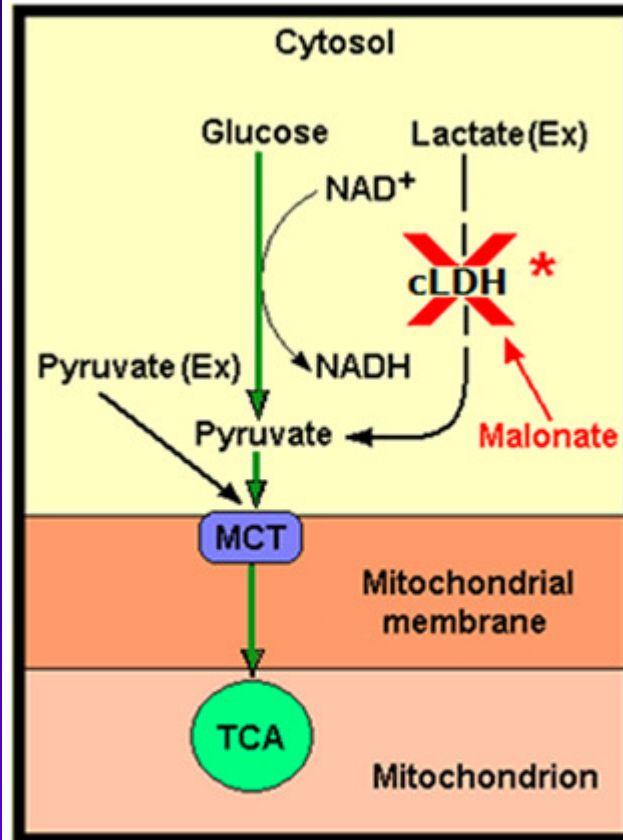
Source: Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd Edition:
<http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

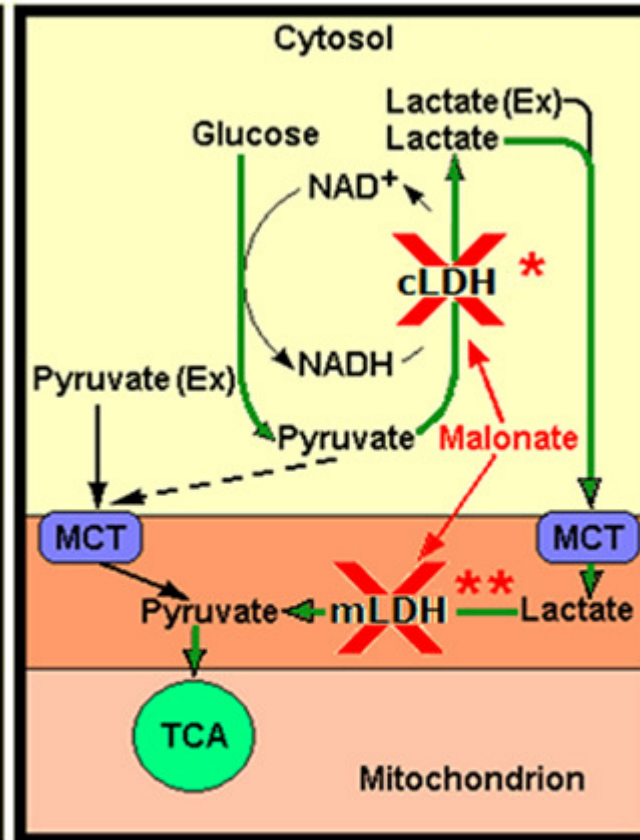
- minden sejttípus expresszál GLUT facilitatív transzportereket
- GLUT 1 felelős a vér-agy gáton keresztüli glükóz transzportért

CEREBRAL AEROBIC GLYCOLYSIS

CLASSIC VIEW



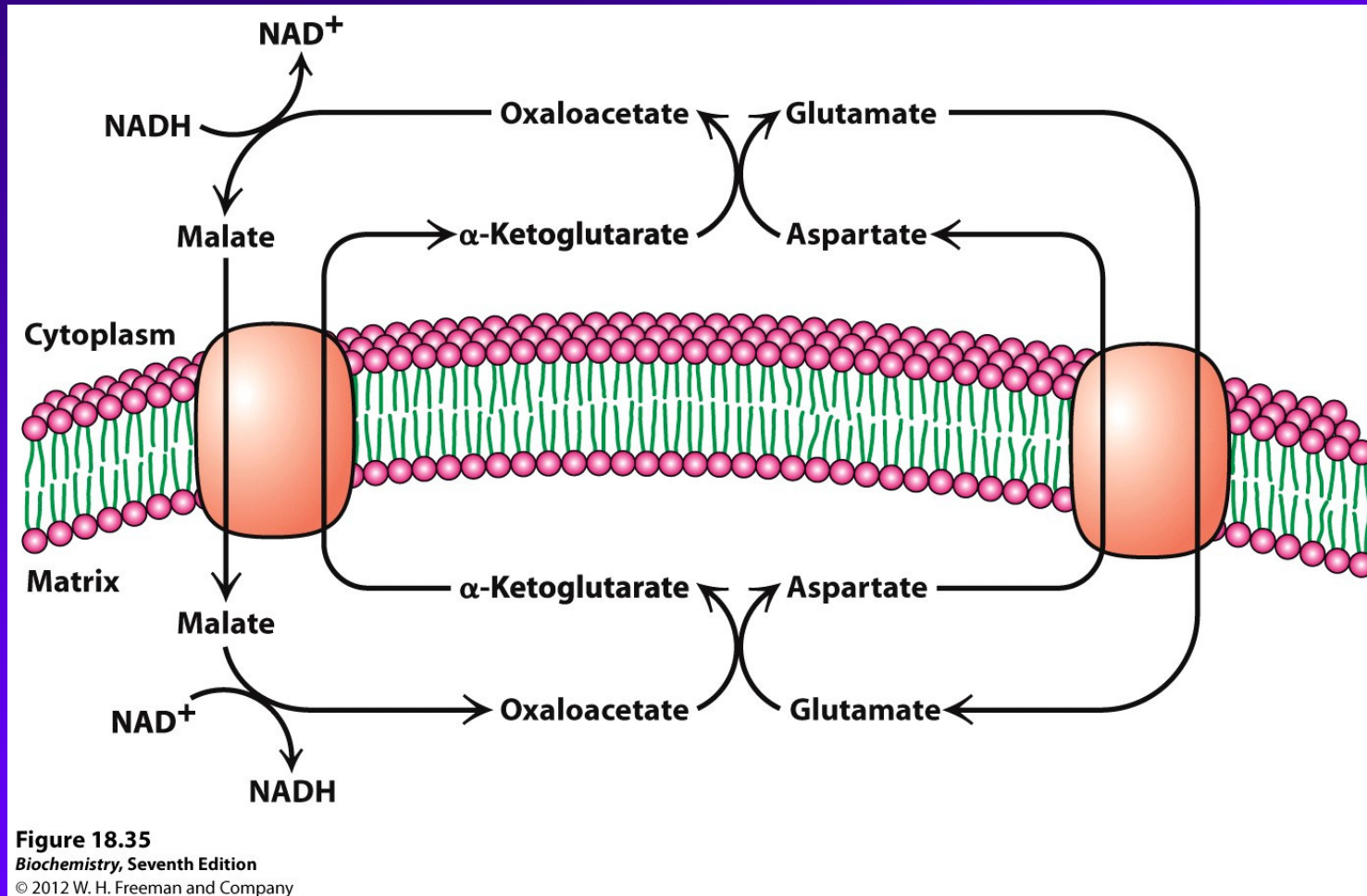
ALTERNATIVE VIEW



Ex = Exogenous
cLDH = Cytosolic LDH
mLDH = Mitochondrial LDH
MCT = Monocarboxylate transporter
TCA = Tricarboxylic acid cycle
**** = Sensitive to malonate**
*** = Less sensitive to malonate**

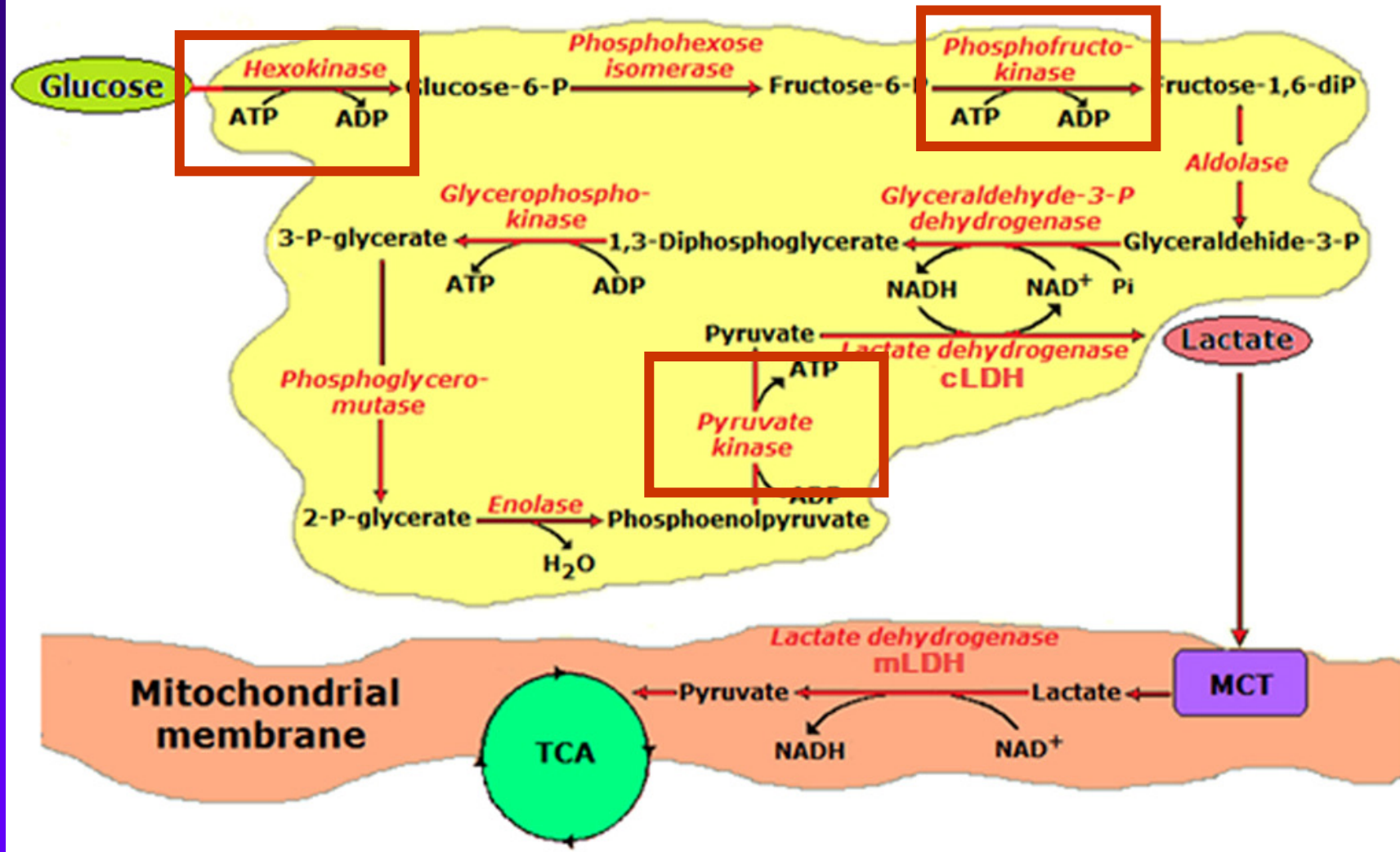
Kutatás alatt....

A klasszikus megoldás a citoszolikus NAD regenerációra: Malát-aszpartát shuttle?



Lehet egyszerűbb...

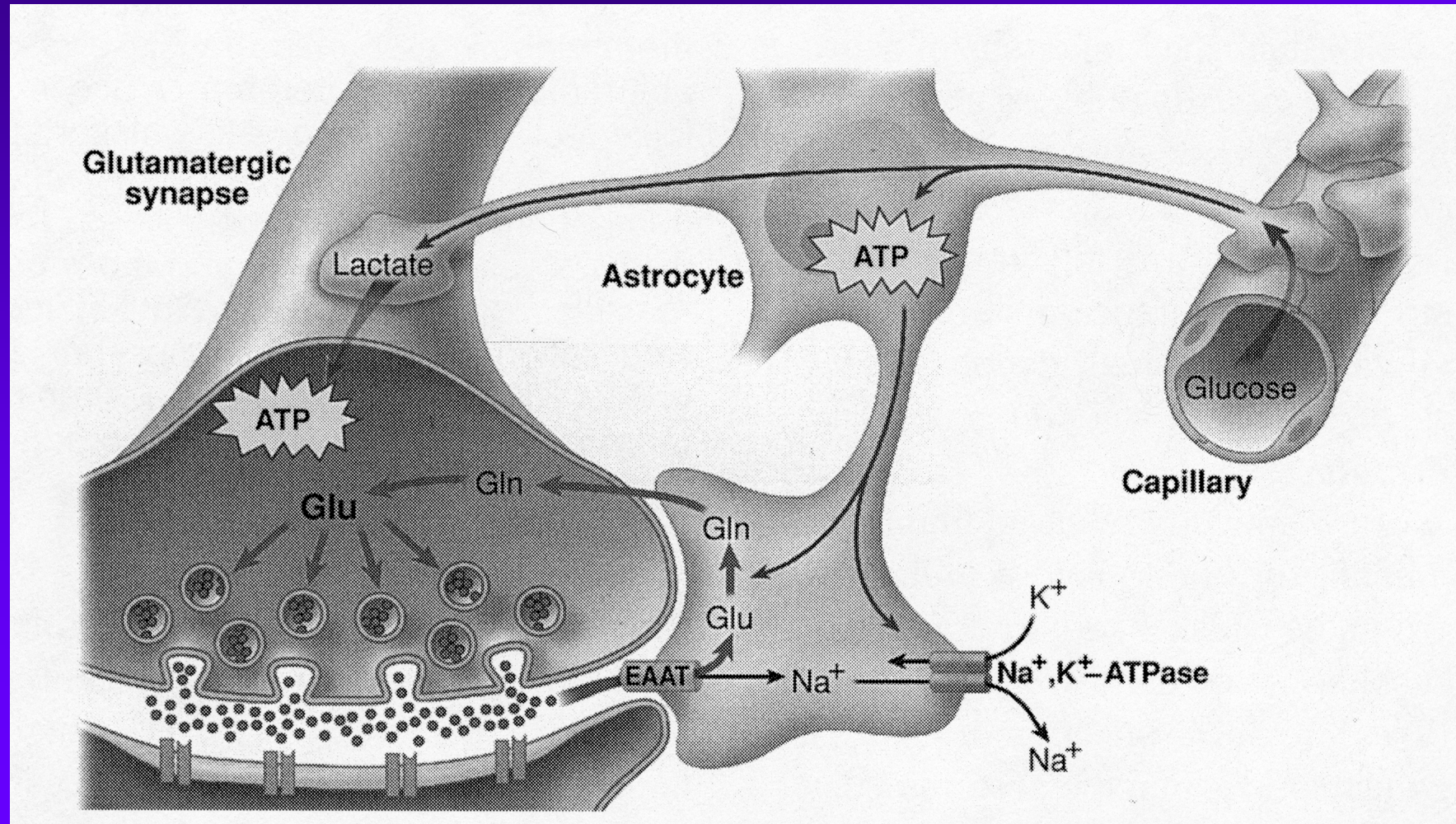
Cytosolic aggregate of glycolytic enzymes, substrates and products



Foszfofruktokináz (PFK): „the most complicated enzyme alive” (Lowry)

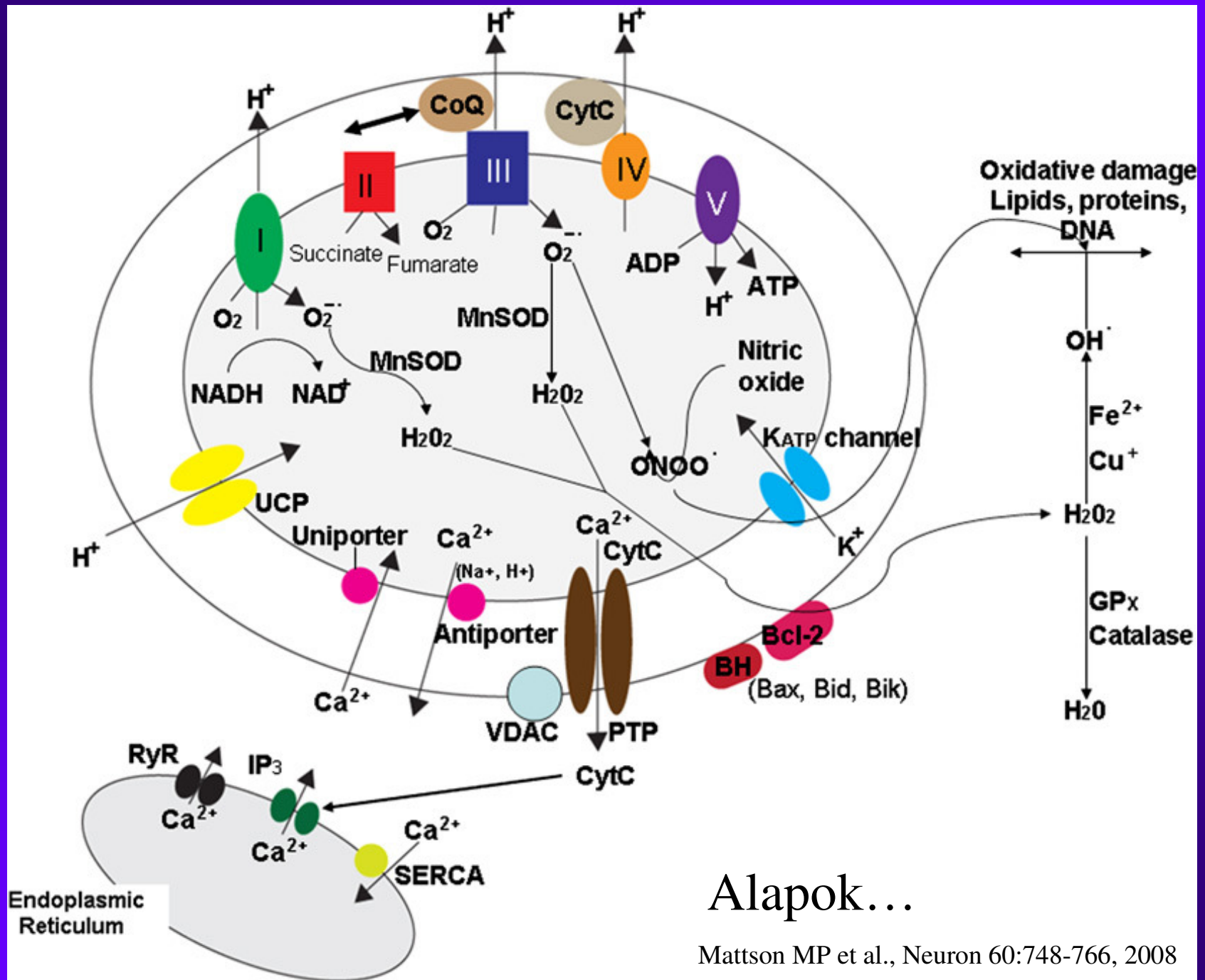
- Az idegsejtek funkcionális metabolikus aktivitása aktiválja: K^+ , P_i , AMP, NH_4^+ etc.
- Aktivitás nő iszkémiában
- Magas energiatöltöttséget jelző metabolitok gátolják: ATP, citrát, alacsony pH, foszfo kreatin etc.
- A hexokinázzal és a piruvát kinázzal együtt biztosítják az aerob glikolízis szoros kontrollját.

Neuron-glia-kapilláris glükóz anyagcsere



A mitokondriumok legfontosabb feladatai és diszfunkciójuk következménye

- ATP generálása (energy failure, nekrozis)
- Redox szignalizáció (oxidatív stressz)
- Ca^{2+} homeosztázis (Ca^{2+} overload)
- szinaptikus plaszticitás (degeneráció)
- Neurogenézis és differenciáció, fiziológias sejthalál (kóros apoptózis)
- Idegsejt-specifikus metabolikus utak (pl. MAO)

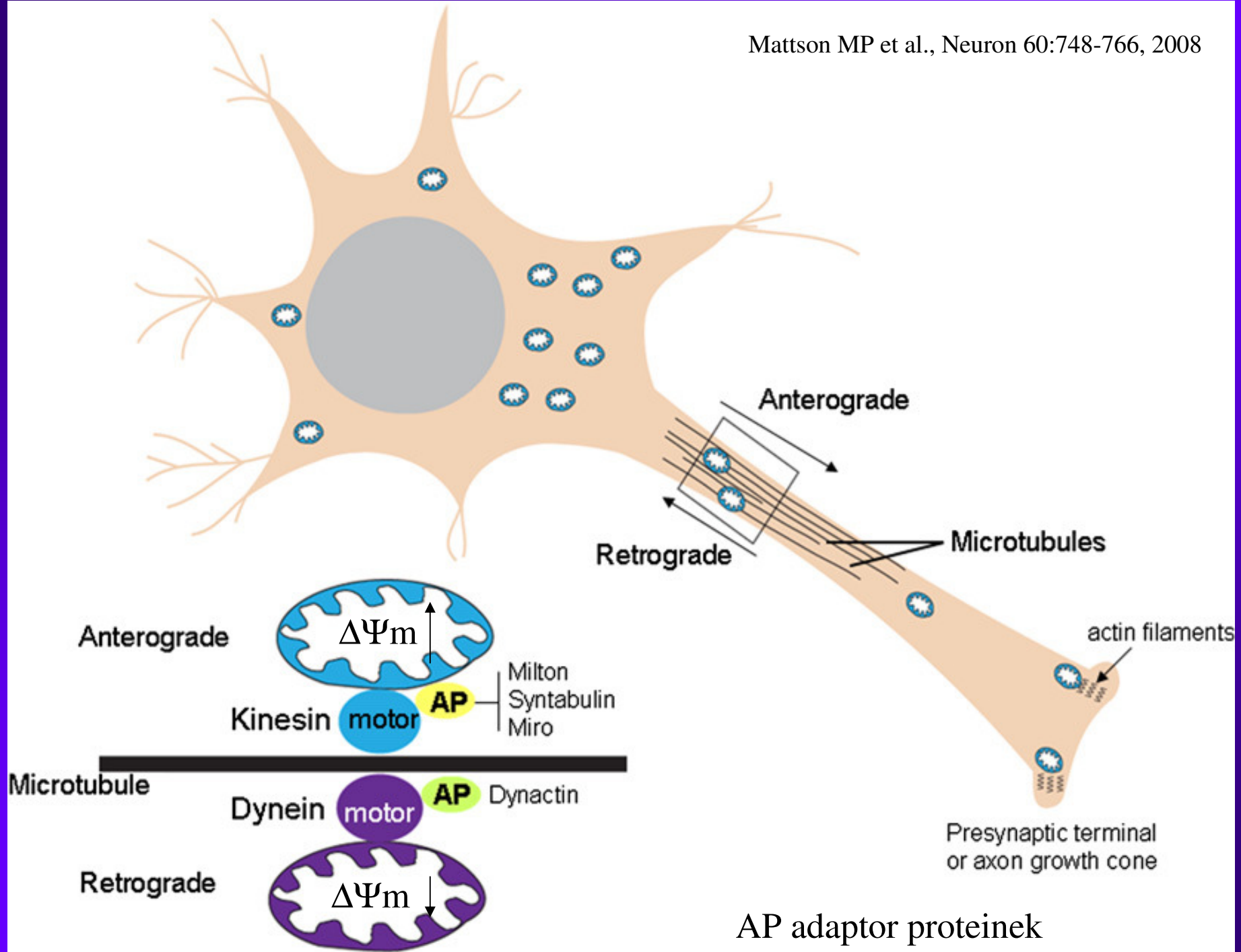


Alapok...

Mattson MP et al., Neuron 60:748-766, 2008

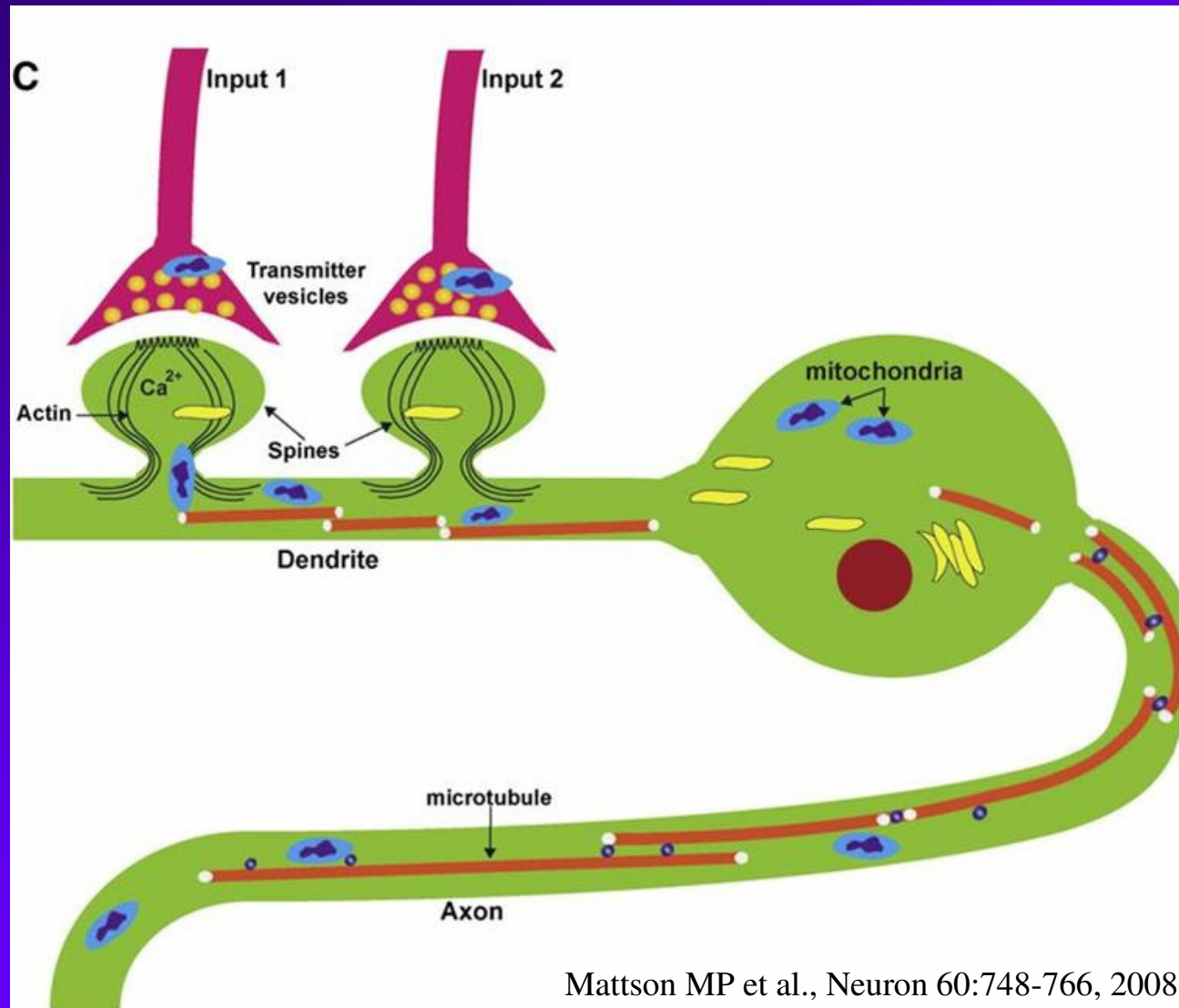
A dinamikus mitokondrium

- A mitokondriumok mobilis organellumok, folyamatos szabályozott intracelluláris transzportban vesznek részt
- A mitokondriumok folyamatosan osztódnak és összeolvadnak egymással, amikor mind proteómjuk, mind genetikai állományuk szegregálódik ill. keveredik.



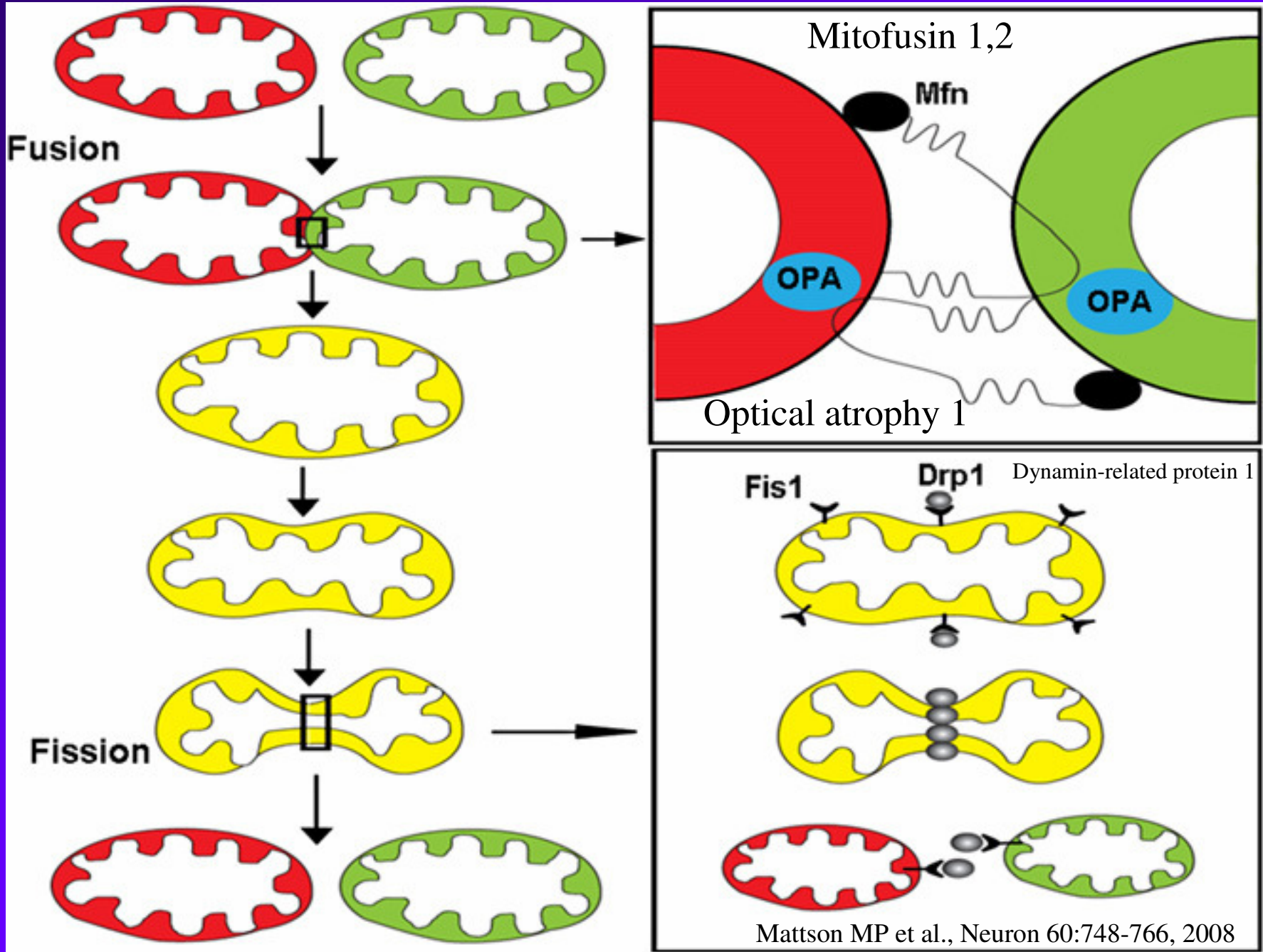
AP adaptor proteinek

A dendritikus mitokondriumok az aktív szinaptikus tüskék felé mozdulnak el.

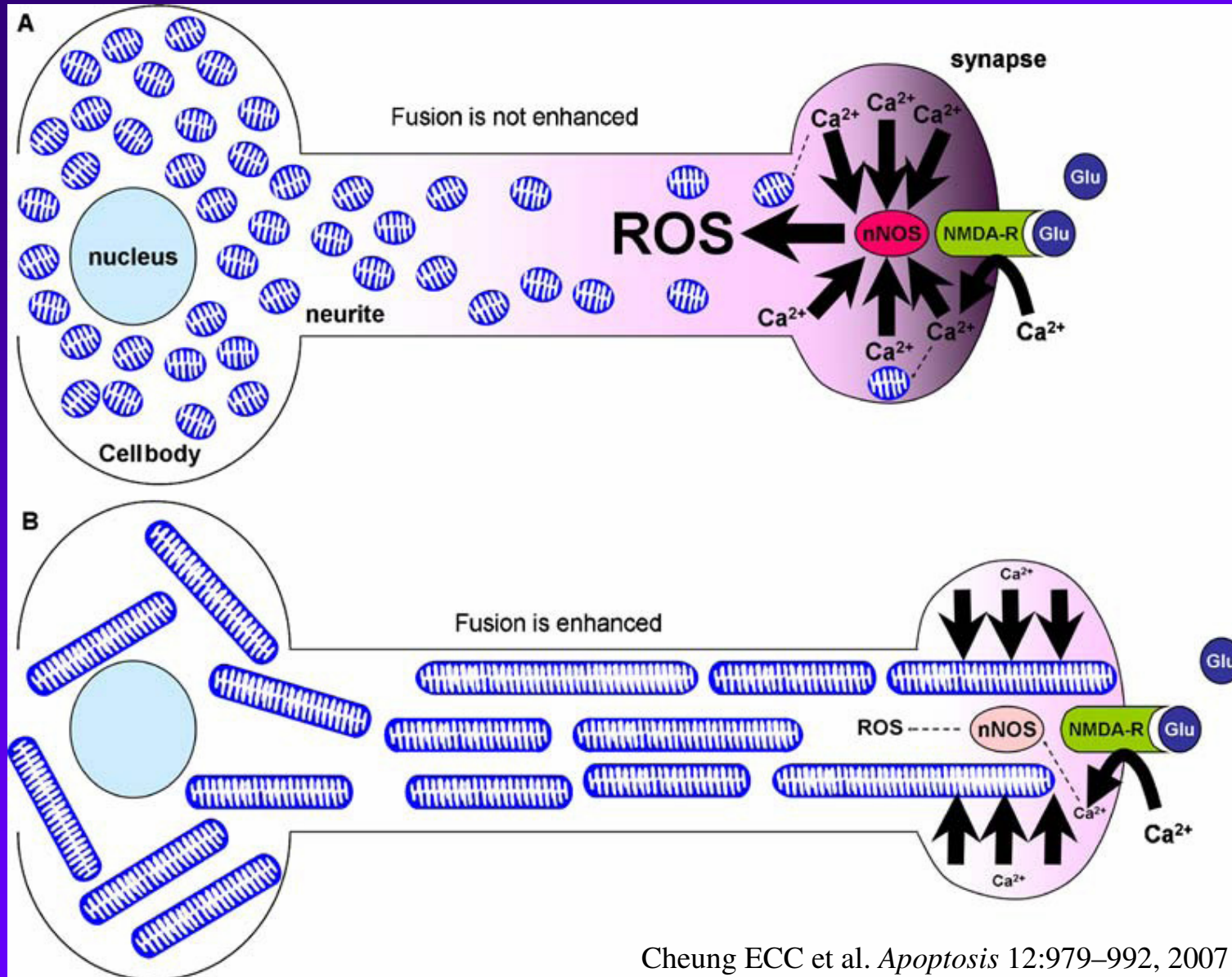


Az oszlás/összeolvadás funkciója?

- Biogenezist (növekedést) követő oszlás
- Halálszignált követő feltöredezés (apoptózis)
- Fúziót követő oszlás: egyik „egészségesebb” másik „betegebb” lesz és autofágiára kerül
- A fúzió serkentése növelni látszik a mitokondriumok és a sejt életképességét

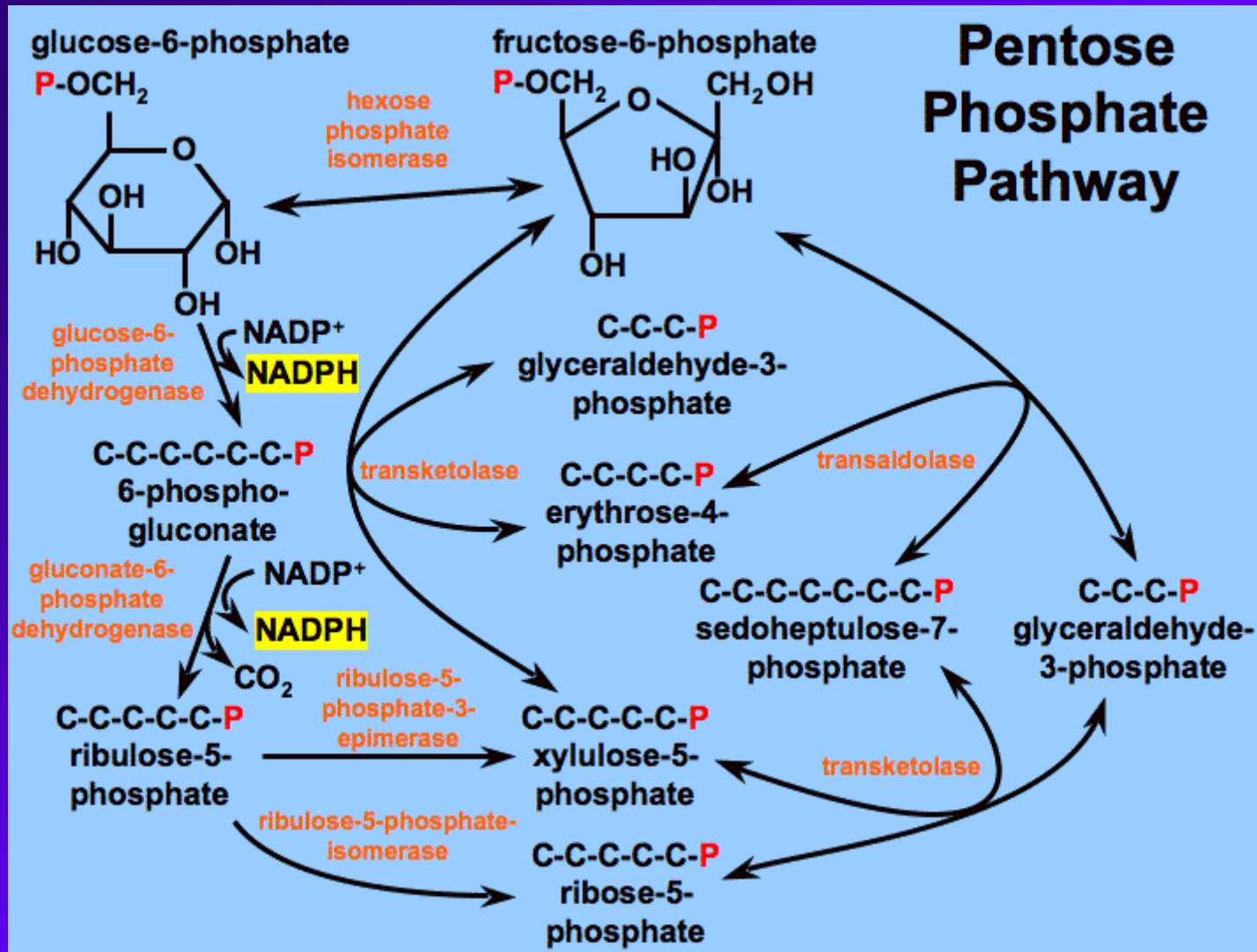


Neuroprotektív lehet a fúzió?



A glükóz alternatív felhasználása

- Pentóz-foszfát sönt (CMRglc 2-5%) - NADPH produkció, lipogenezis, myelin szintézis
- Foszfoglükomutáz – UDP glükóz út: glikogén szintézis (astroglia), glikoproteinek
- További utak: mannóz, fukóz, aminocukrok szintézise- glikolipidek szintézise
- aminosavsintézis: Ser, Gly, Ala, Glu, Gln
- Az agyi fejlődés során különösen fontosak, nagyobb hányadát adják a CMRglc-nek, mint felnőttben!



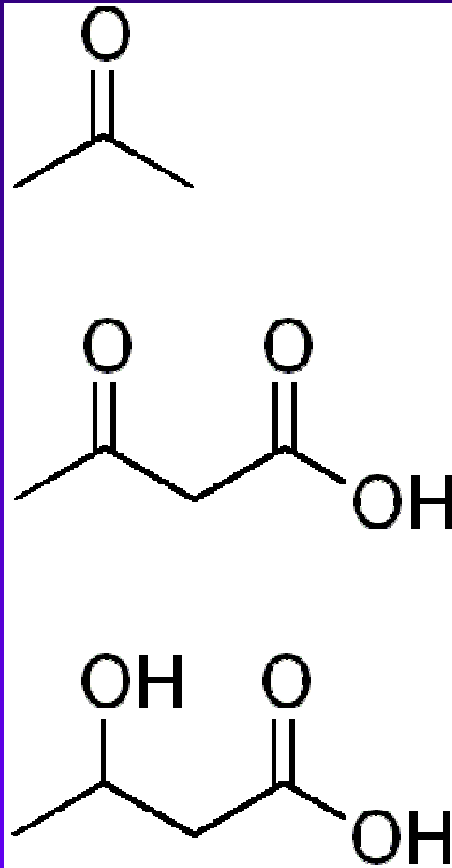
Az oxigén alternatív felhasználása

- Ciklooxygenáz – prosztanoid szintézis
- tirozin-hidroxiláz – katekolamin szintézis
- monoamino-oxidáz – katekolamin lebontás
- NO-szintetáz – NO szintézis
- Hemoxigenáz – CO szintézis
- NADPH-oxidáz stb...

Alternatív energiaforrások

- Ketontestek: fetális korban és felnőttkorban tartós éhezéskor ~50%
- zsírsavak: különösen csecsemőben az anyatejes táplálás alatt
- laktát

A ketontestek



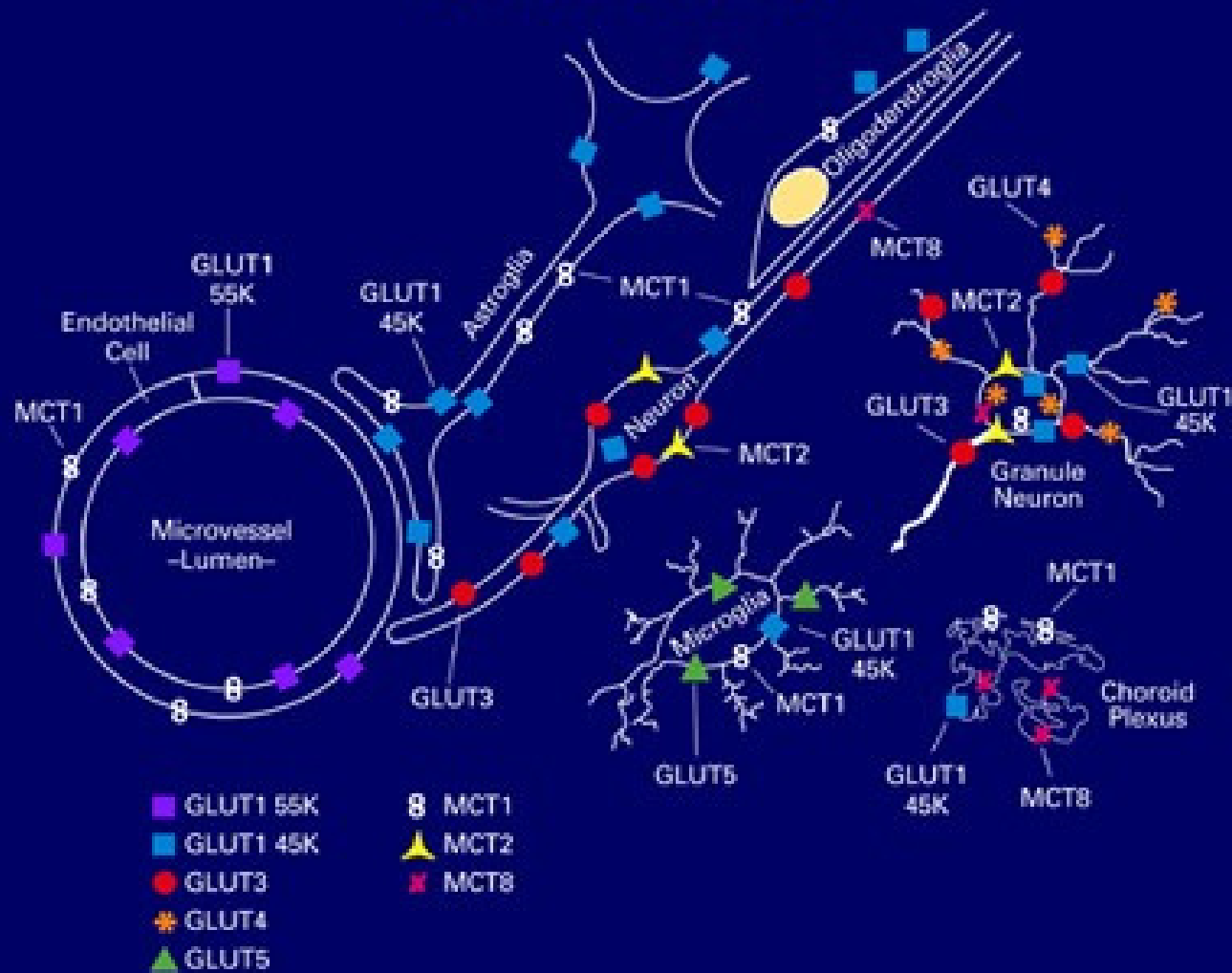
Aceton

Acetoecetsav

β -hidroxivajsav

A ketontesteket facilitatív monokarboxilát transzporterek (MCT) juttatják át a vér-agy gáton

Glucose and Monocarboxylate Transporters in Mammalian Brain



Az agyi energiametabolizmus



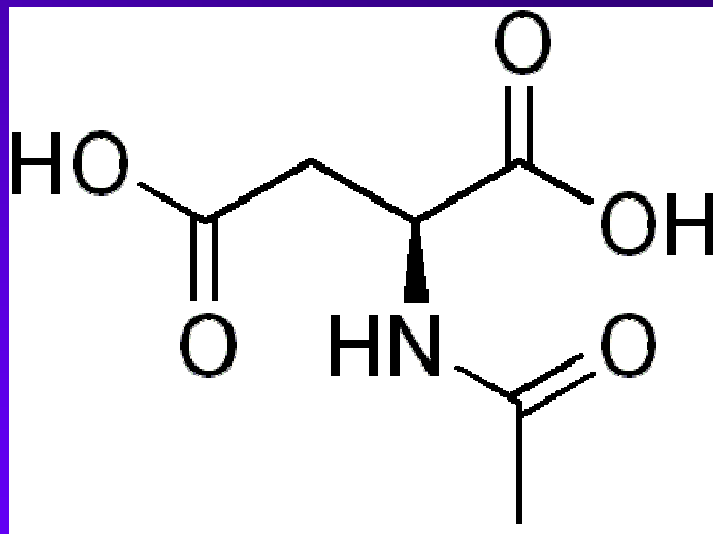
- Alapja a glükóz aerob oxidációja
- CMRO_2 (az oxigén cerebrális metabolikus rátája):
~50ml/perc, **a nyugalmi O_2 fogyasztás 20%-a**
- A keringéssel oda kell naponta szállítani: ~72 liter oxigént, ~100g glükózt, ugyanakkor el kell szállítani ~72 liter szén-dioxidot, ~50 ml metabolikus vizet és ~1500 kJ hőt

Egy nehéz feladat: elszállítani a metabolikus vizet

- Az idegsejtek ~12-szer több vizet termelnek mint egy átlagos sejt
- Membránjaik vízpermeabilitása alacsony (kevés aquaporin csatorna)
- Molekuláris vízpumpák (molecular water pumps, MWP-s) segítségével pumpálják ki a vizet
- Az MWP-k hidratált molekulák ciklikus transzportjának segítségével működnek

NAA – egy valószínű MWP szubsztrát

Acetil-CoA + Aszpartát \longrightarrow N-acetil-aszpartát (NAA)



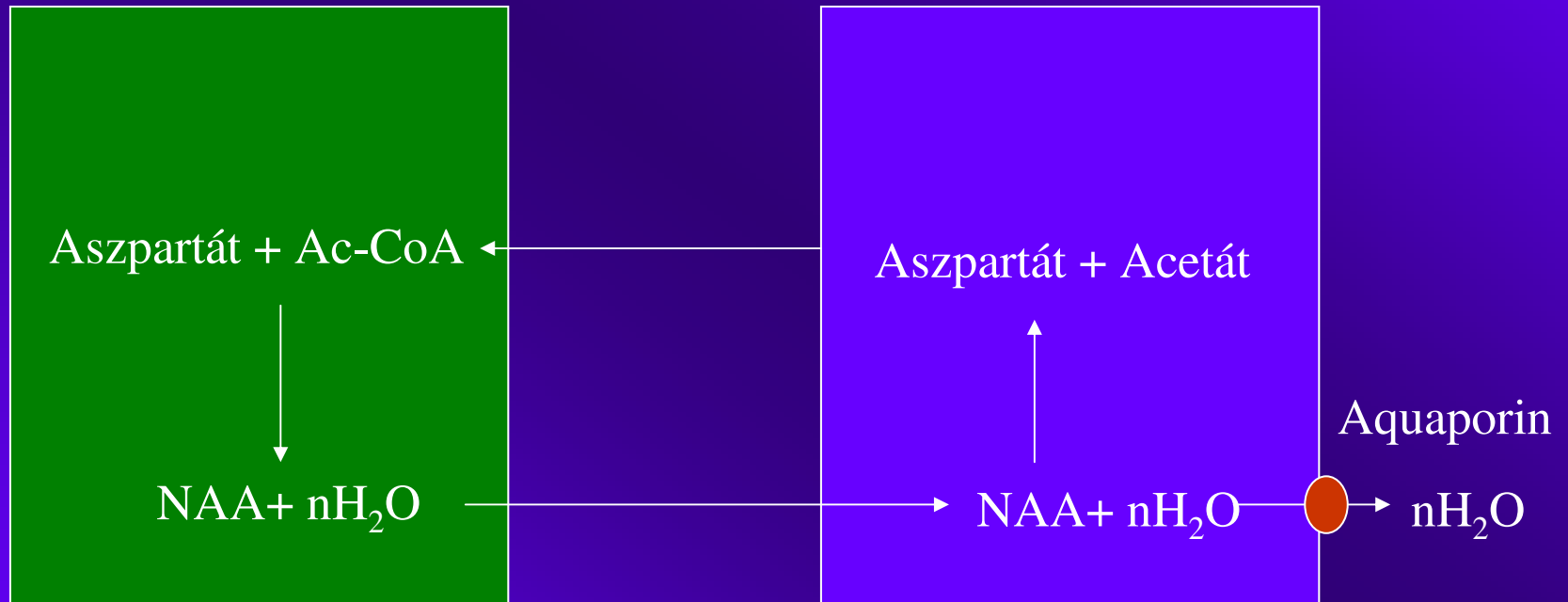
NAA

- a neuronok által szintetizált, és bennük nagy koncentrációban megtalálható (~20 mM!)
- a szintézis a glükóz metabolizmushoz kapcsolt
- a glia bontja el, az aszpartát visszakerül a neuronokba
- egy ciklus ~ 120 vízmolekulát távolít el

NAA mint neuronális MWP

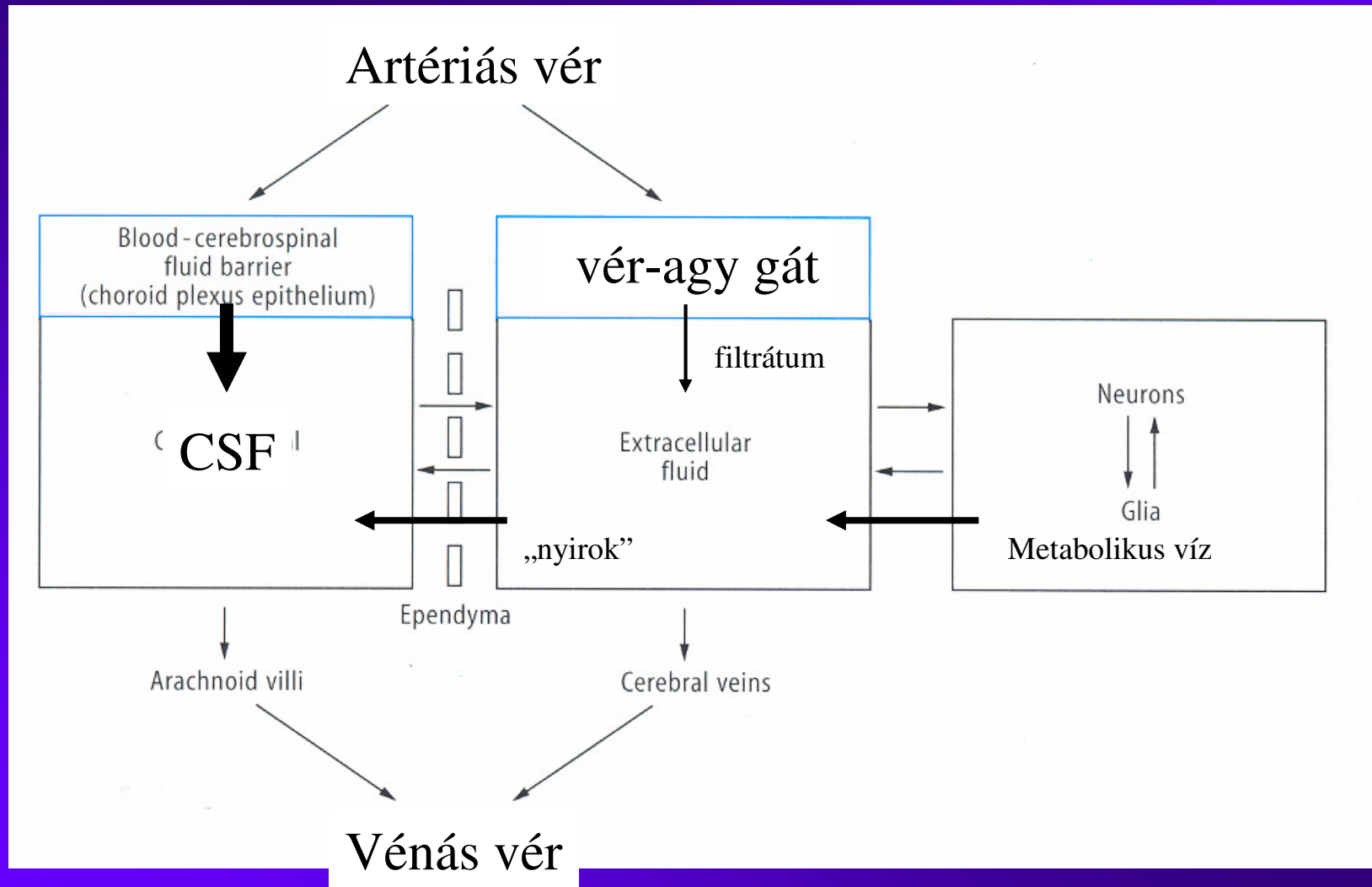
Neuron

Glia



n~120

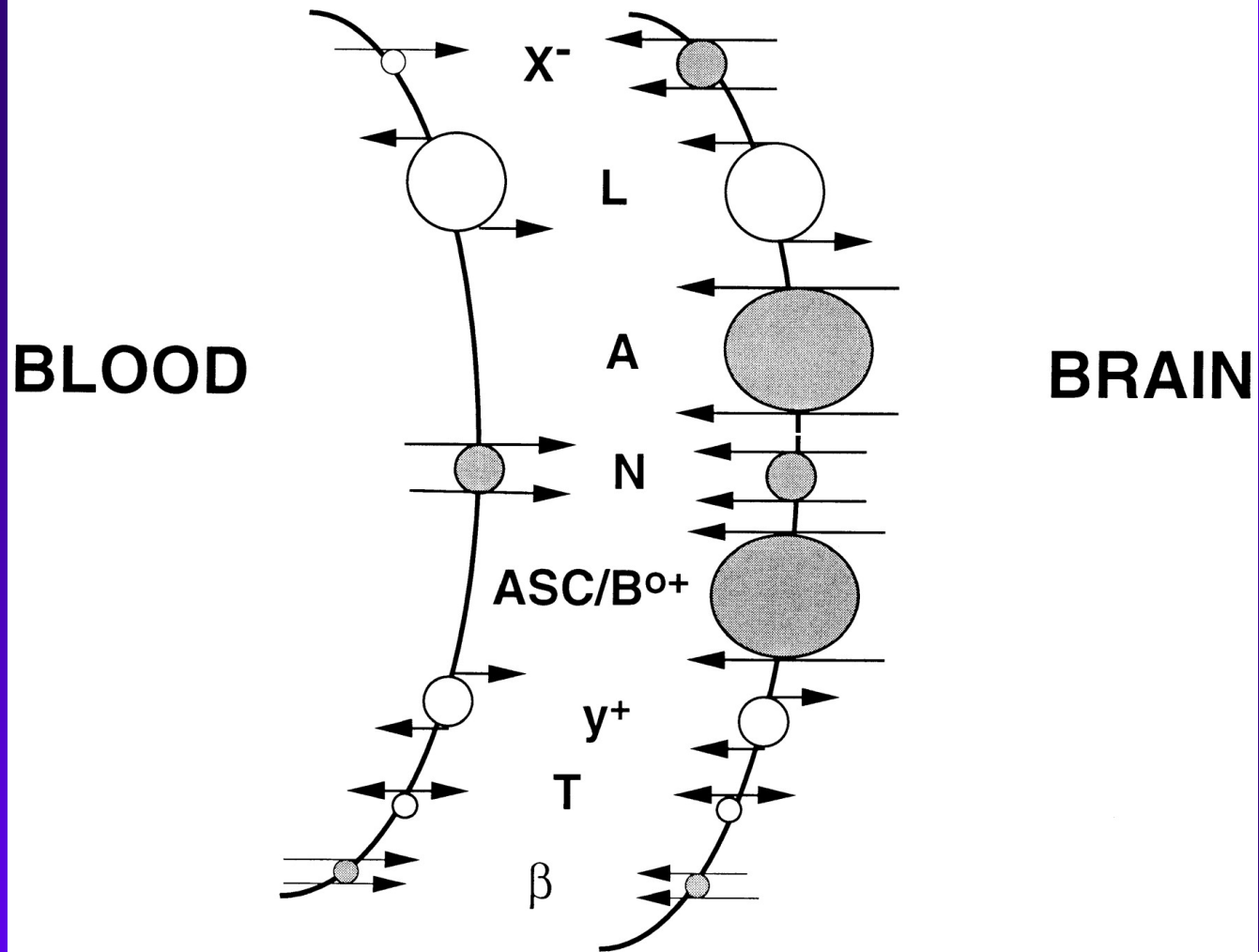
Az agy folyadék-háztartása



Az agyi metabolizmus egyéb igényei

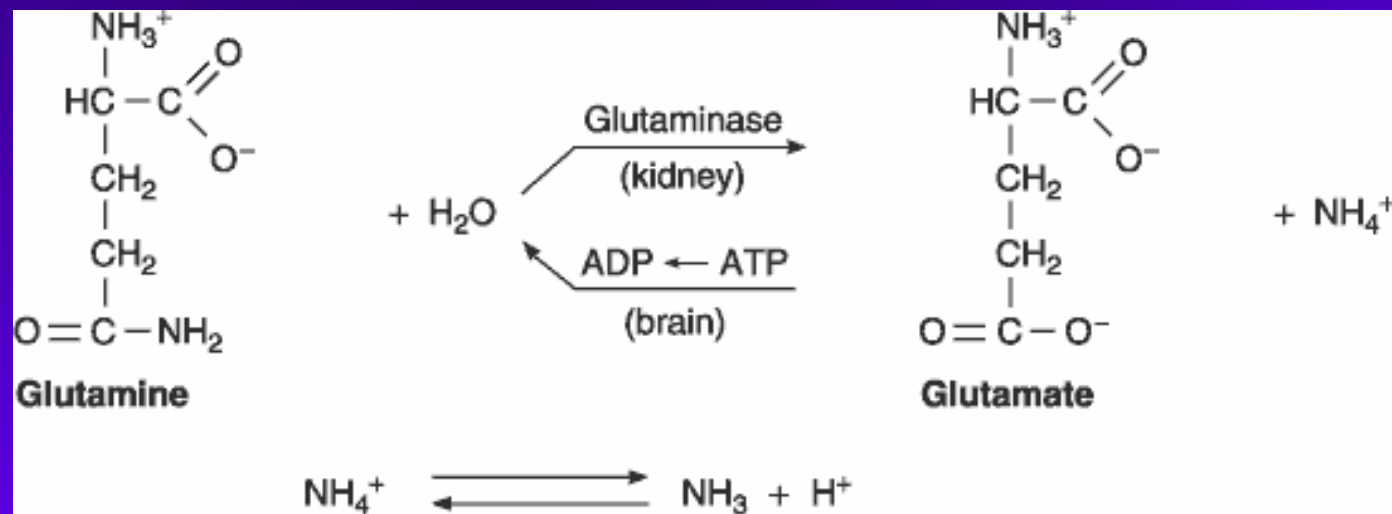
- Fehérjeszintézishez szükséges aminosavak felvétele
- A lebomló aminosavakból származó nitrogén (ammónia) leadása: GLUTAMINSZEKRÉCIÓ
- Membránalkotó esszenciális (többszörösen telítetlen) zsírsavak felvétele
- Vitaminok, vas, nyomelemek
- A vérplazmában található endo- vagy exogén, az idegi működést potenciálisan károsító anyagok bejutásának megakadályozása

AMINO ACID TRANSPORT SYSTEMS



CAPILLARY ENDOTHELIUM Smith QR *J Nutr* 130:1016-22S (2000)

A glutamát/glutamin transzport a vér-agy gáton keresztül elsődlegesen az agyi ammónia homeosztázis szolgálatában áll (napi glutamát felvétel ~8g, glutamin leadás ~12 g)

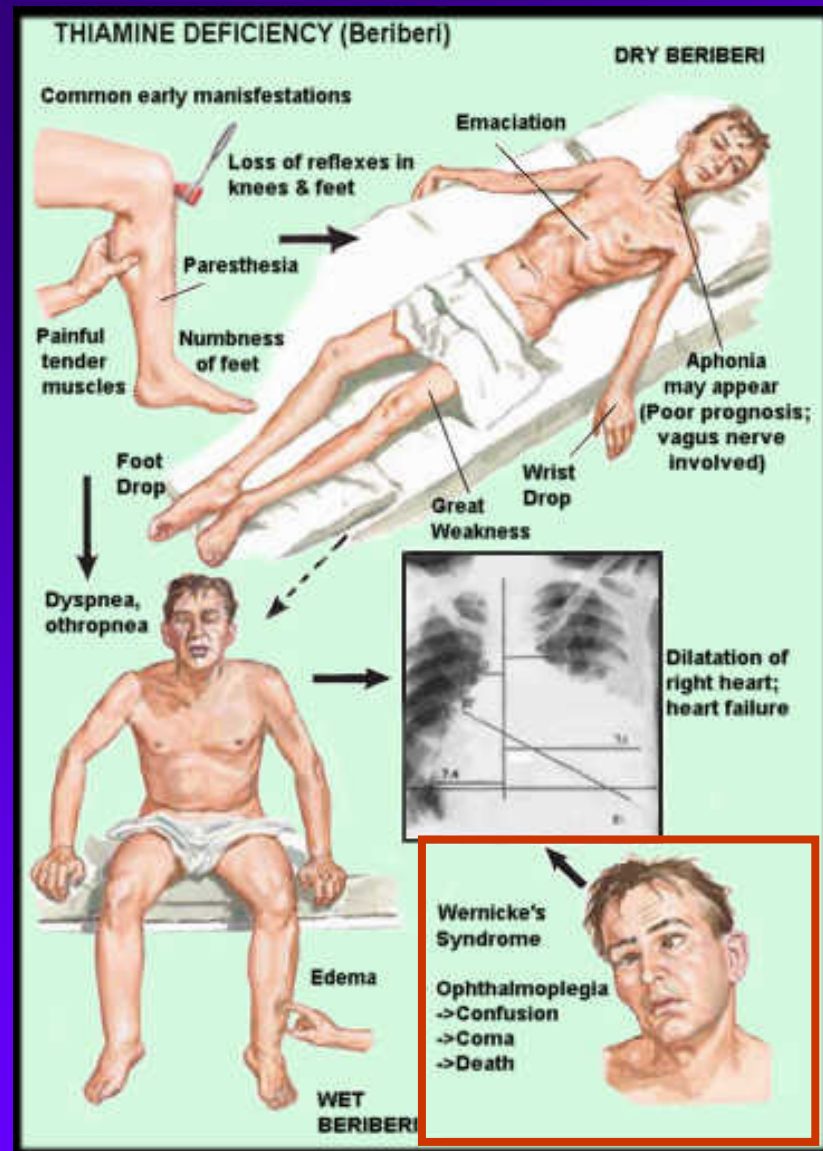


Source: Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd Edition:
<http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Gyakoribb, az agyi metabolizmust károsító vitamin hiánybetegségek

- Tiamin (Wernicke-Korsakoff szindróma)
- Niacin (pellagra) 4D: dermatitis, **dementia**, diarrhoea, death!
- Piridoxin (újszülöttkori görcsrohamok)
- B12 vitamin (demielinizáció)



Vitamin B₁₂ Deficiency

Easy to diagnose and treat - if you think of it.

Regardless of cause, takes years to develop.

Nervous system disease can precede blood changes.

Subacute combined degeneration of the spinal cord.

Now that food is heavily supplemented with folic acid, the neurologic presentation of B12 deficiency will be more common and more severe.

Causes:
No food of animal origin

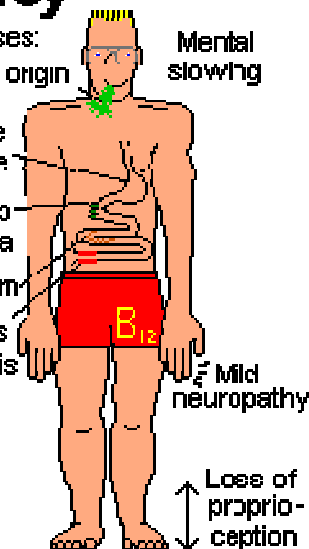
Autoimmune stomach disease

Blind bowel loop with bacteria

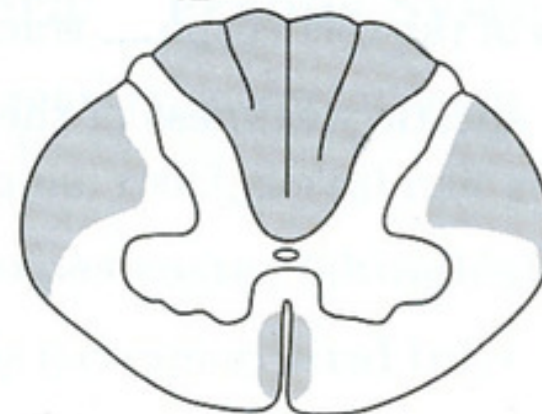
Fish tapeworm

Crohn's terminal ileitis

Mental slowing



Vitamin B₁₂ neuropathy



Pellagra

