

BEYİNDE METABOLİK OLAYLAR

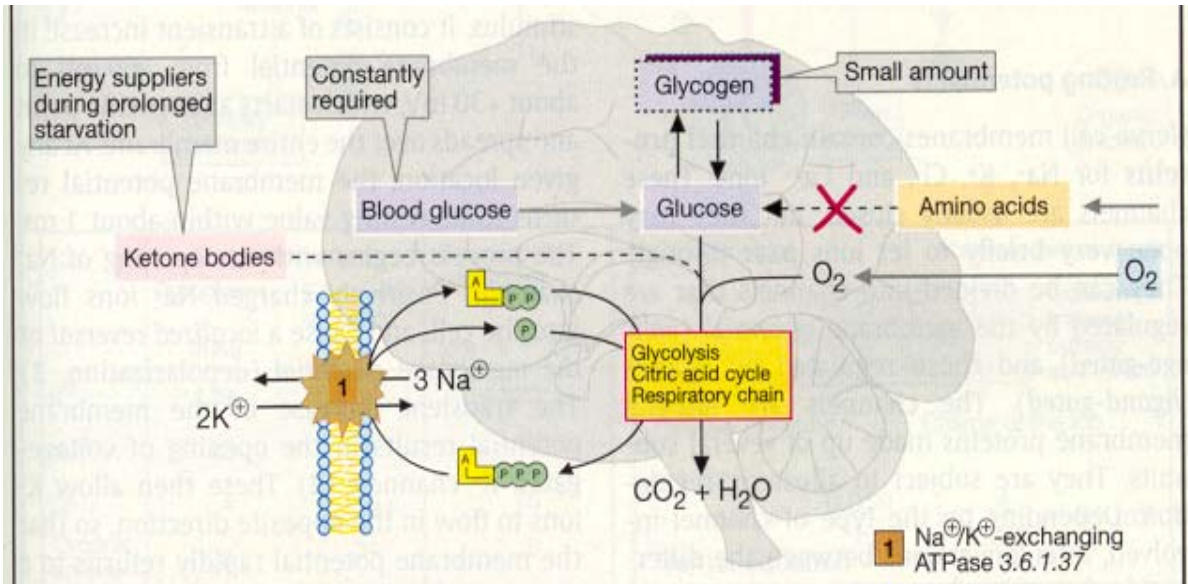
Beyinde karbonhidrat metabolizması

Erişkinde beyin, normal koşullarda enerji gereksiniminin tamamına yakın bölümünü glukozdan sağlamaktadır.

Beyin, vücut ağırlığının %1-2 kadarını oluşturmakla birlikte istirahat halinde tüketilen total oksijenin %20'sini kullanan bir organdır. Enerji için gerekli glukozu beyin, solunum hızına göre kandan alır. Beyinde glikojen miktarı %0,1 gibi oldukça az olduğundan uzun süreli karbonhidrat rezervi olarak kullanılamaz.

Beyine kandan alınan glukoz miktarının azalması, solunumun yavaşlamasına ve serebral fonksiyonların baskılanmasına yol açmaktadır. Beyin hipoglisemiye diğer dokulardan daha duyarlıdır. Baş dönmesi, mental bozukluk veya zayıflık, konvülsiyonlar, hipoglisemi bulgularıdır.

Prenatal, neonatal ve diğer tüm yaşlardaki açlık dönemlerinde beyin asetoasetat kullanımı, oksijen tüketiminin %25 kadarından sorumludur.



Beyinde glukozun %90 kadarı glikoliz ve sitrik asit döngüsünde tüketilmektedir.

Glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı, bütün beyin hücrelerinde steroid ve yağ asidi sentezi için gerekli olan NADPH'lerin sağlanması için kullanılır.

Beyinde glukozdan sentez edilen miyoinozitol, çok sayıda bileşiğin özellikle fosfatidilinozitolün yapısında yer almaktadır.

Memelilerin beyinde **heksokinaz** aktivitesi, diğer dokulardakinden 20 kat daha fazladır. Heksokinazın beyin izoenzimi, karaciğer ve kas izoenzimlerinden daha düşük K_m ve daha yüksek V_{max} değerine sahiptir.

Fosfofruktokinaz-1 (PFK-1), diğer dokularda olduğu gibi beyin dokusunda da glukoz kullanımının kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Fosfofruktokinaz-1, fruktoz-6-fosfat, AMP, ADP ve Pi ile aktive olur; ATP ve sitrat ile ise inhibe olur. Bu bileşikler tarafından

enzim aktivitesinde oluşturulan değişiklikler, hücrenin metabolik gereksinimlerinin karşılanmasında ve düzenlenmesinde etkili olmaktadır.

Glikolitik enzimler sinir hücrelerinin gövdesinde ve aksonlarda lokalize olmuşlardır. Presinaptik terminallerde sinaptik fonksiyon için gerekli metabolik gereksinimlerin karşılanmasında glikoliz yolu kullanılmaktadır.

Beyinde düşük miktarlarda bulunan glikojen, insüline bağlı hipoglisemide önem taşımaktadır. *İnsülin kan-beyin engelini geçemediğinden beyinde karbonhidrat metabolizması üzerine insülinin etkisi yoktur. İnsülin periferde karbonhidrat metabolizması üzerine etkili olmaktadır.* İnsülin komasında kan glukoz düzeyi ile birlikte beyin oksijen tüketimi azalır. Azalan oksijen tüketiminin sonucu olarak, sağlanan ATP miktarı normal beyin fonksiyonları için yetersiz kalır. Kısa süreli bir hipoksi sonrasında koma görülmekte ve beyinde onarılması güç hasarlar meydana gelmektedir.

Beyinde amino asit ve protein metabolizması

Beyinde amino asit metabolizması, uyarıcı veya inhibitör etki gösteren nörotransmitterlerin oluşması açısından büyük önem taşımaktadır.

Beyin dokusunda amino asitlerin metabolizmasında, hücrelerin heterojen olması ve bölgesel farklılıklar nedeniyle önemli değişiklikler bulunmaktadır. Bu değişiklikler her bir madde veya madde grubu için kan-beyin engeli olarak bilinen sisteme bağlıdır.

Kan-beyin engelini, beyin farklı bölgelerinde birçok maddeyi farklı hız ve oranlarda alıp tutan bazal membranlar, bazı glial işlemler ve endotelial yapılar oluşturmaktadır.

Nötral amino asitler için böbrekler, bağırsak, testis ve dalakta bir taşıma sistemi görev yaptığı halde beyinde iki taşıma sistemi görev yapmaktadır. Ayrıca beyinde asidik ve bazik amino asitler için ayrı taşıma sistemleri yer almaktadır.

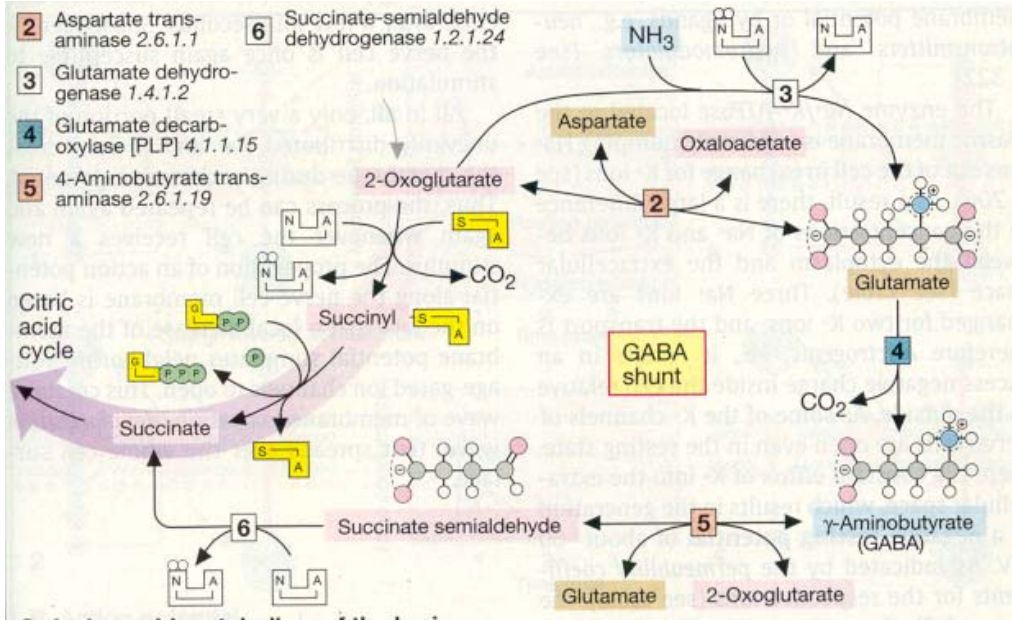
Kan amino asitleriyle beyin serbest amino asitleri arasında hızlı bir değişim bulunmasına rağmen beyinde çok az miktarlarda serbest amino asit bulunmaktadır. Amino asitlerin dağılımı nöronlar, glia hücreleri ve nöronların subsellüler bileşenlerinde farklılık gösterir.

Beyin serbest amino asitlerinin yaklaşık %75 kadarını aspartat, glutamat, glutamin, glutatyon, N-asetilaspartat ve GABA ile bunların türevleri oluşturmaktadır. Yüksek aktiviteli taşıma sistemlerinde yer alan taurin ile sistationin de beyinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır.

Plazmadan alınan ve beyinde bulunan amino asitler hızla protein yapısına katılmaktadır. Sinir dokusu hücrelerinin sitoplazmik ribozomlarıyla mitokondrilerinde protein sentez edilmektedir. Diğer dokulardaki protein sentez mekanizmasına benzer şekilde gerçekleştirilen protein sentezinde serebral mRNA-ribozom kompleksinin dayanıksız olması bazı belirgin farklılıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Sinir uçlarında sürekli olan protein dönüşümü için gerekli olan destek aksonal akım yoluyla sağlanmaktadır. Gelişme sürecinde çok hızlı olan protein sentezi yetişkin dönemde belirgin olarak azalmaktadır.

Glutamat beyin metabolizmasında önemli bir yer tutmaktadır. Glutamat metabolizması sırasında oluşan ara ve son ürünler, değişik aşamalarda sitrik asit döngüsüne katılmaktadırlar.

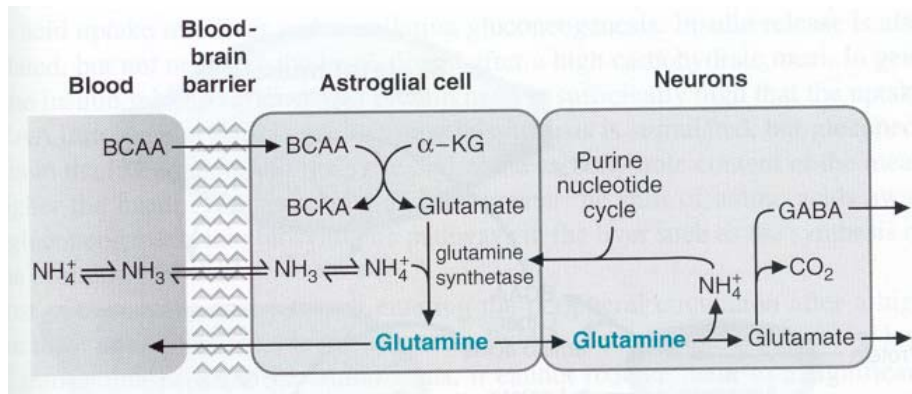
Glutamatın dekarboksilasyonu sonucu oluşan, diğer dokularda çok düşük miktarlarda bulunan GABA beyin ve omurilikte yüksek konsantrasyondadır. GABA ile α -ketoglutaratın transaminasyon tepkimesi sonucu süksinat semialdehit ve glutamat elde edilmekte, daha sonra süksinat semialdehitin oksitlenmesiyle oluşan süksinat da sitrik asit döngüsüne katılmaktadır.



α -ketoglutaratın %20-30 kadarı GABA şantı olarak bilinen bu yolda kullanılmaktadır.

Plazmadan alınan etanolamin beyinde fosfatidiletanolamine çevrilmekte ve daha sonra fosfatidiletanolaminin metillenmesiyle fosfatidilkolin oluşmaktadır.

Beyinde üre sentezi yapılamamaktadır. Çünkü üre döngüsünde görevli enzim olan **karbamoil fosfat sentetaz I** enzimi beyinde yoktur. Amino asitlerin deaminasyonu sonucu oluşan amonyak (NH_3), glutamattan glutamin oluşturarak beyini terkeder. Beyinde küçük miktarda glutamin birikintisi vardır.



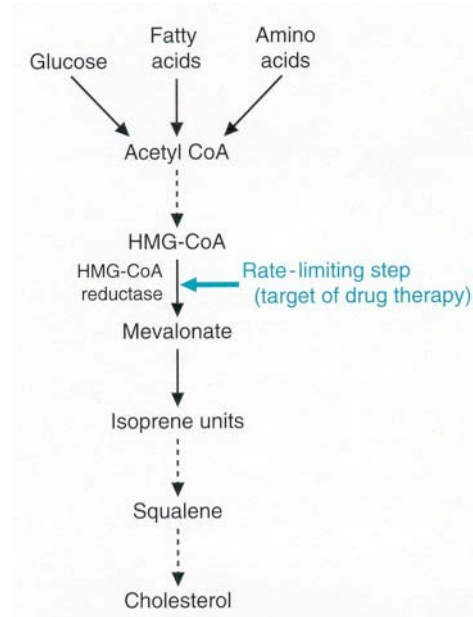
Beyinde lipid metabolizması

Lipidler beyinde yaygın olarak bulunmaktadırlar, hücrelerin ve miyelin kılıfın yapısında yer almaktadırlar.

Gri madde lipidleri nöronal ve glial membranlarda, ak madde lipidleri ise nöronal bölgelerde, glial membranlarda ve miyelin kılıfta bulunmaktadırlar.

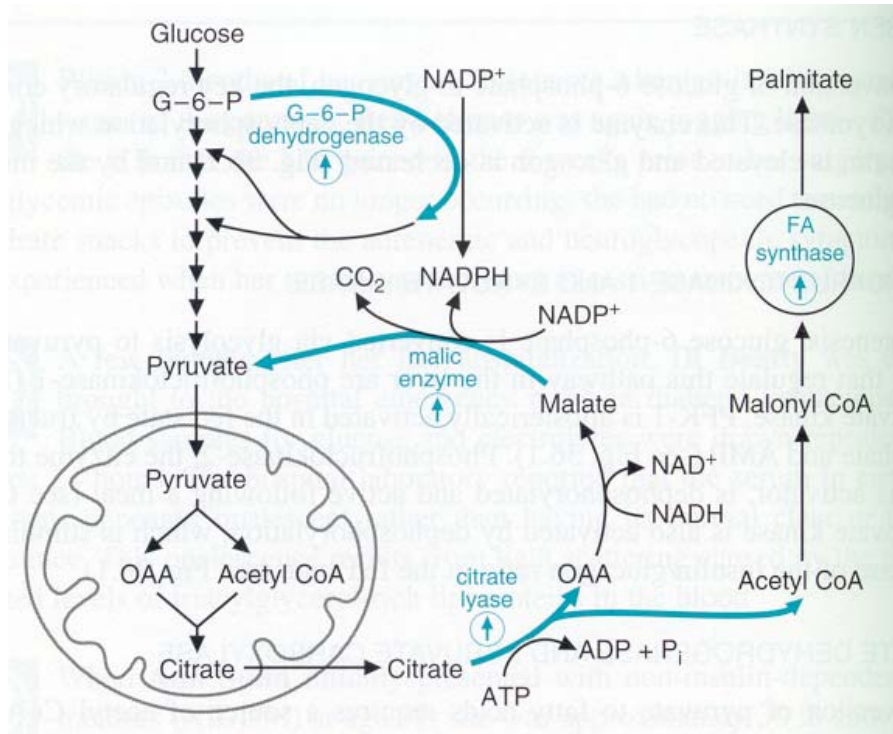
Yetişkin beyninde lipid bileşiminin değişmediği saptanmıştır. Bu, beyinde lipid dönüşümünün yavaş olduğunu düşündürmektedir. Kolesterol, serebrozid, fosfatidiletanolamin ve sfingomiyelin metabolizması beyinde çok yavaştır. Ancak fosfatidilkolin ve fosfatidilinozitolün dönüşümü çok hızlı olmaktadır.

Gelişme sürecinde beyinde gerçekleşen kolesterol sentezi, yaşlanmayla **hidroksimetilglutaril CoA redüktaz (HMG-CoA redüktaz)** aktivitesinde azalmaya bağlı olarak yavaşlamaktadır.

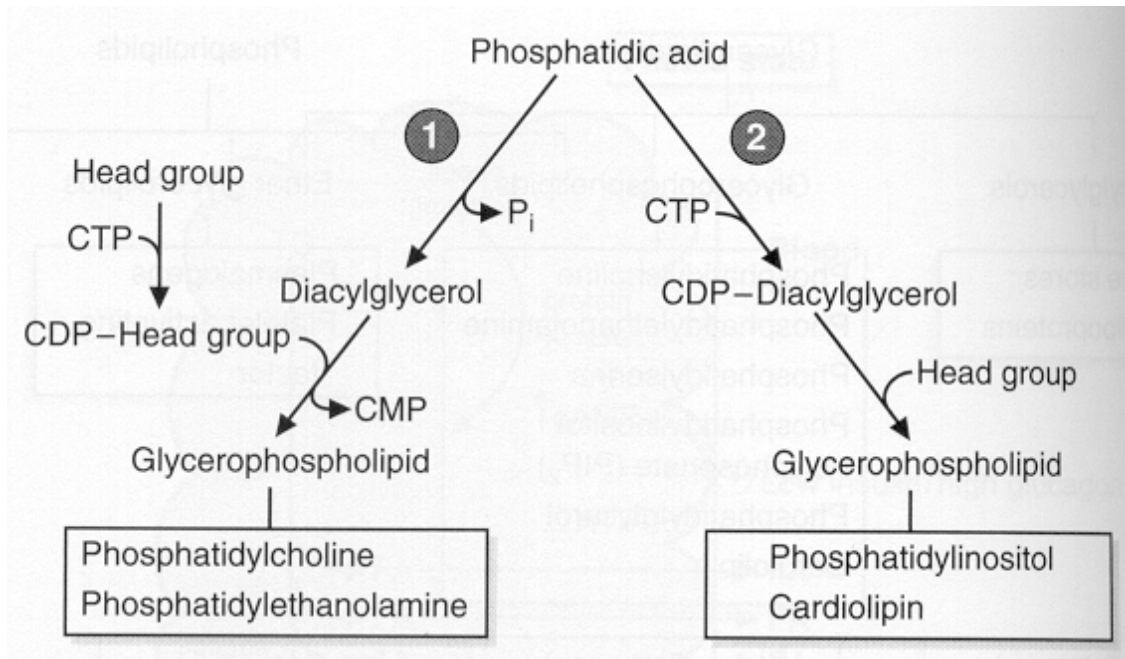


Yetişkin beyin dokusunda kolesterol esterleşmemiş olarak bulunur. Ancak aktif miyelinizasyonun devam ettiği bölgelerde kolesterol esterleri yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır.

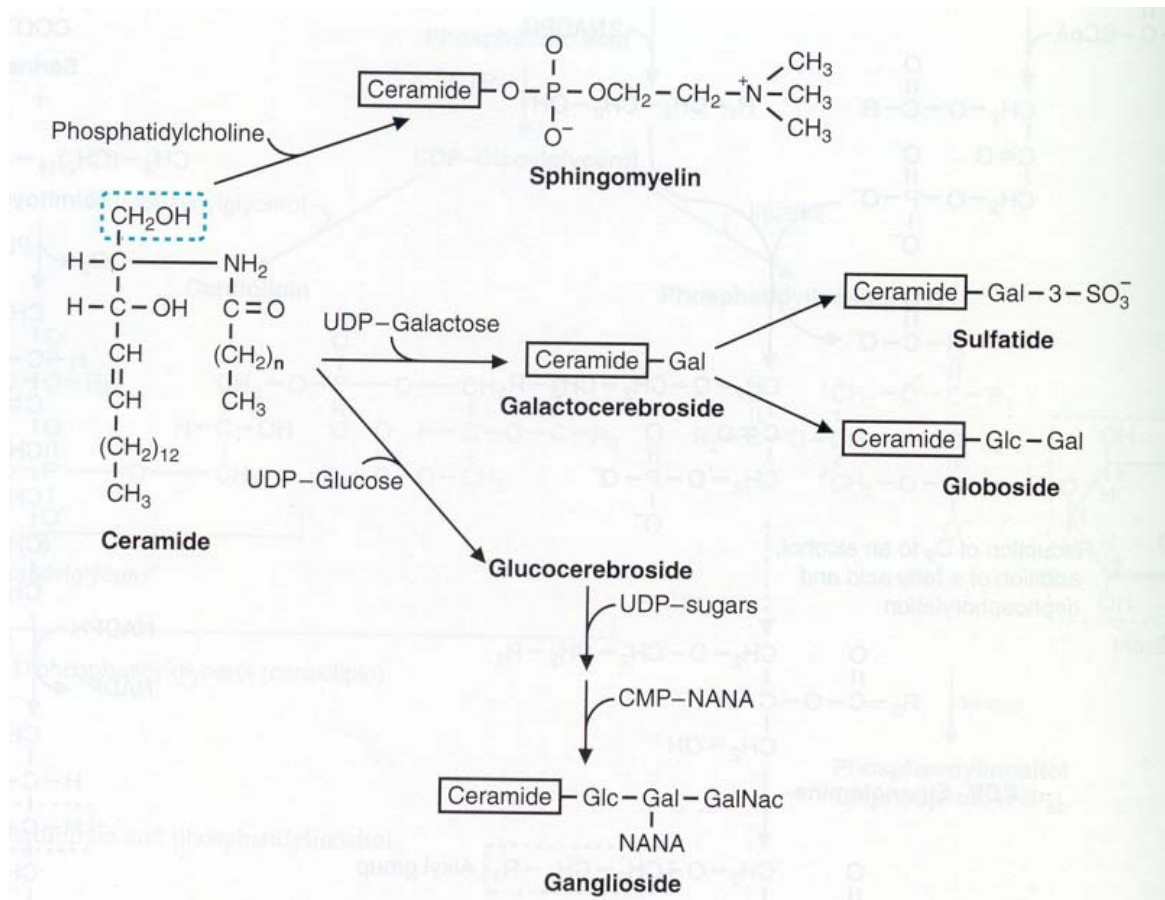
Beyinde yağ asitleri glukoz kullanılarak sentez edilmektedirler.

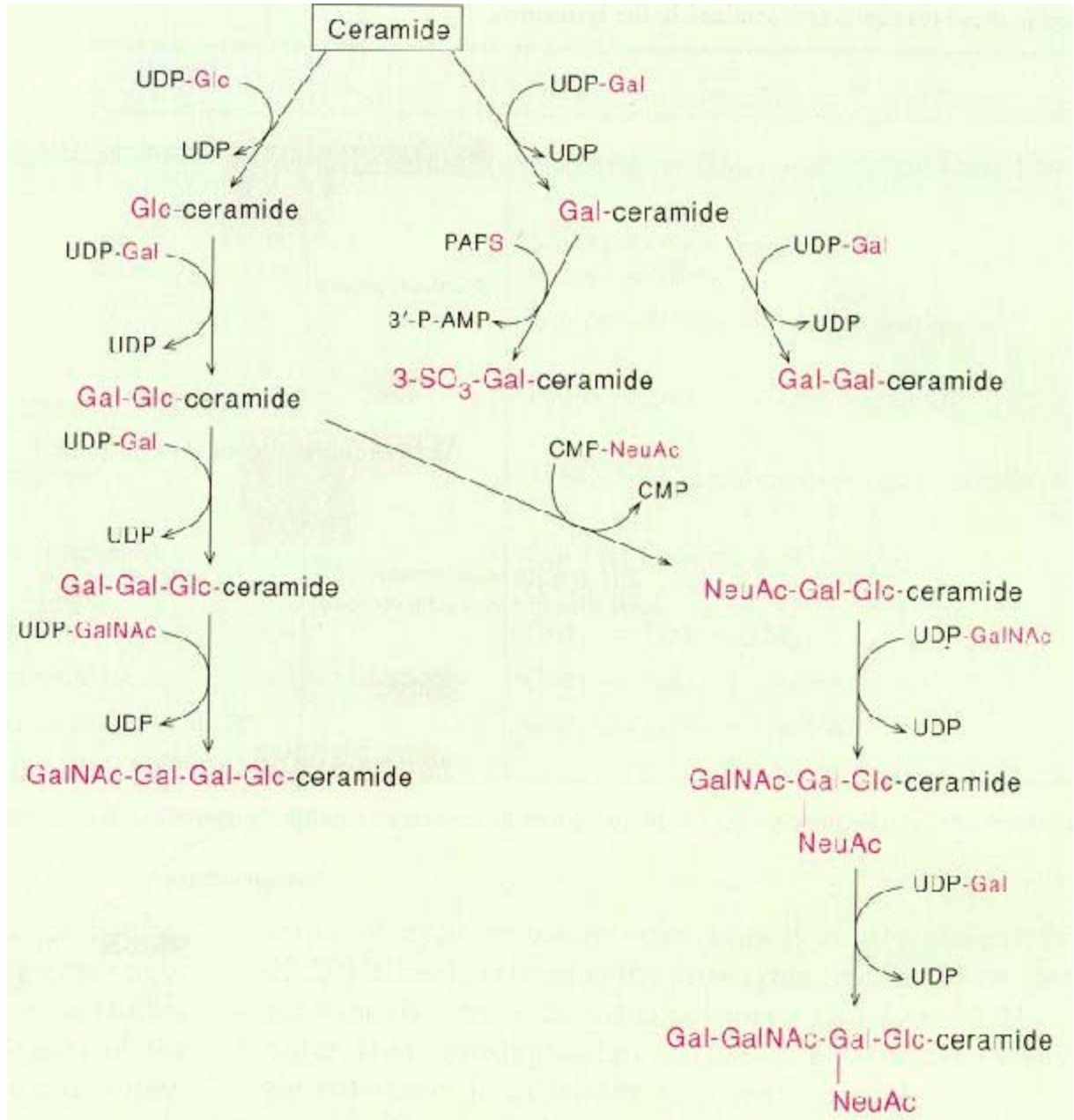


Beyinde fosfogliseridlerin sentezi diğer dokularda olduğu gibi gerçekleşmektedir:



Beyinde serebrozid sentezi diğer dokulardaki sentez yolunu izlemekte ve gelişme sürecinde miyelinizasyonun hızlı olduğu dönemlerde artmaktadır.

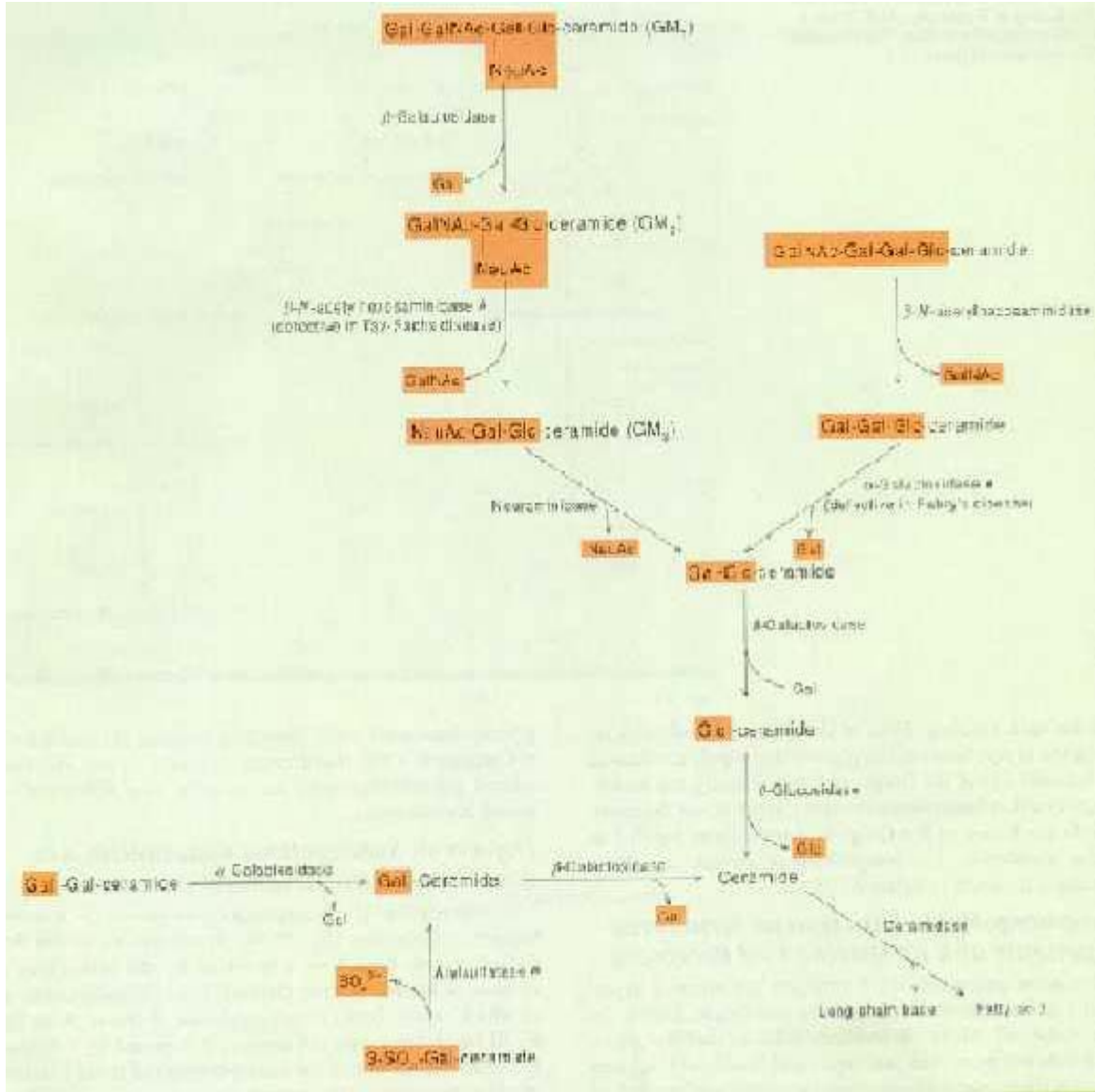




Gangliozidler doğumdan sonra artmaya başlar ve yetişkin dönemde iki katına ulaşmaktadır. Glikolipid ve glikoprotein sentezinde sialik asit taşınmasını sağlayan *sialiltransferaz* aktivitesi sinaptik fraksiyonda yüksek olarak saptanmıştır.

Yetişkin beyninde bulunan serebrozid miktarının %90 kadarı miyelin kılıf yapısında, gangliozidler çoğu ise nöronların bileşenleri arasında yer almaktadır. Gangliozidler sinaptozom ve akson terminallerinde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır.

Gangliozidler normalde devamlı olarak sentez edilirler ve lizozomlarda çeşitli lizozomal enzimlerin etkisiyle parçalanırlar.



Sinir sisteminde fosfolipidlerin ve sfingolipidlerin önemli bir yer tuttuğunu biliyoruz. Fosfolipid ve sfingolipid metabolizması bozuklukları ile ilgili çeşitli metabolik hastalıklar tanımlanmıştır. Bu hastalıklardan biri sinir sisteminin beyaz maddesinde fosfolipidlerin ve glikolipidlerin yokluğu ile karakterize olan ve demiyelinizan hastalık olarak bilinen **multipl sklerozdur (MS)**.

Gangliozidleri parçalayan çeşitli enzimlerin eksikliğine bağlı olarak **sfingolipidozlar** diye bilinen kalıtsal bir grup hastalık ortaya çıkarlar. Niemann-Pick hastalığı, Gaucher hastalığı, Tay-Sachs hastalığı, jeneralize gangliozidoz, Fabry hastalığı ve metakromatik lökodistrofiler bilinen önemli sfingolipidozlardır.

Niemann-Pick hastalığı: Sfingomiyelini parçalayan *sfingomiyelinaz* eksikliği ile ilgilidir. Dalak, karaciğer ve beyin dışındaki dokularda sfingomiyelin birikmesi ile karakterizedir. Akut nöropatik şeklinde klinik semptomlar süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar. Hepatosplenomegali, makulada kiraz kırmızısı dejenerasyon, ilerleyici nörolojik bozukluklar saptanır ve çoğu kez 4 yaşından önce ölüm olur.

Gaucher hastalığı: Glukozil seramidi parçalayan β *glukoserebrosidaz* enzimi eksikliği ile ilgilidir. Dalak, karaciğer ve lenf bezlerinde galaktoz yerine glukoz içeren serebrosidlerin

artmasıyla karakterizedir. İnfantil akut nöropatik formda klinik semptomlar genellikle yeni doğan döneminde veya ilk 6 aydan önce başlar. Stridor, şaşılık, emme ve yutma güçlüğü, gelişme geriliği, belirgin hepatosplenomegali saptanır.

Tay-Sachs hastalığı: GM_2 'yi parçalayan *heksozaminidaz A* enzimi eksikliği ile ilgilidir. Ganglion hücrelerinde GM_2 birikmesi, şiddetli miyelin dejenerasyonu ile karakterizedir. Genellikle infantil başlangıçlıdır. 4 ay-4 yaş arasında psikomotor retardasyon, gürültüye aşırı duyarlılık, görme güçlükleri, hipotoni ve genel apati saptanır.

Jeneralize gangliozidoz: GM_1 'den galaktozu ayıran *GM_1 gangliozid β galaktozidaz* eksikliği ile ilgilidir. Çeşitli dokularda GM_1 birikmesi ile karakterizedir. Doğumla birlikte veya hemen sonra psikomotor dezoryantasyon, şiddetli kemik deformiteleri, hepatosplenomegali, makroglossi, makrosefali, gingiva hipertrofisi, körlük ve sağırlıkla genellikle 2 yaşlarında ölümle sonuçlanır.

Fabry hastalığı: Triheksozil seramiden galaktozu ayıran *triheksozil seramid α -galaktozidaz* eksikliği ile ilgilidir. Plazmada ve pek çok dokuda galaktozil-galaktozil-glikozil seramid birikir. En sık gluteuslar ve göbek etrafında jeneralize anjiokeratom, korneada opasiteler, ağır ve ilerleyici böbrek yetmezliği saptanır.

Metakromatik lökodistrofiler: Sülfatidlerdeki sülfat ester bağlantısının hidrolizini sağlayan *arilsülfataz A* eksikliği ile ilgilidir. İlerleyici ve öldürücü santral sinir sistemi dejenerasyonuna ilave olarak periferik sinirler, karaciğer ve böbreklerde galaktoz içeren sülfatidlerin birikmesiyle karakterizedirler. İnfantil metakromatik lökodistrofide genellikle 12-18. aylarda zayıflık ve hipotoni, daha sonra motor fonksiyonlarda ilerleyici kayıp ve zeka geriliği ortaya çıkar.

Inherited Diseases of Sphingolipid Catabolism		
Disease	Enzyme Activity that is Deficient	Reaction
1. Ceramidase deficiency: Farber's lipogranulomatosis	Ceramidase	Ceramide \rightarrow fatty acid + sphingosine base
2. Sphingomyelin lipidosi: Niemann-Pick disease	Sphingomyelinase	Sphingomyelin \rightarrow ceramide + phosphocholine
3. Glucosylceramide lipidosi: Gaucher's disease	β -Glucosidase	Glc-ceramide \rightarrow Glc + ceramide
4. Galactosylceramide lipidosi: globoid cell leukodystrophy	β -Galactosidase	Gal-ceramide \rightarrow Gal + ceramide
5. Sülfatid lipidosi: metakromatik lökodistrofi	Arilsülfataz A	γ -SQ _n -Gal-ceramide \rightarrow Gal-ceramide + SQ _n ²⁻
6. Fabry's disease	α -Galactosidase A	Gal-Gal-Glc-ceramide \rightarrow Gal + Gal-Glc-ceramide
7. GM_1 gangliozidoz	GM_1 β -galactosidase	$GM_1 \rightarrow$ Gal + GM_2
8. Tay-Sachs disease (GM_2 gangliozidoz)	Heksozaminidaz A	$GM_2 \rightarrow$ GM_3 + GalNAc
9. Sandhoff's disease	Heksozaminidaz A + B	$GM_2 \rightarrow$ GM_3 + GalNAc

*GM is the general abbreviation for a ganglioside. Subscripts are added to distinguish different members of this group of the glycosphingolipids.

Beyinde nükleik asit metabolizması

Beyinde nükleik asitler, diğer dokularda olduğu gibi genetik bilgilerin saklanması, taşınması ve hüresel proteinlerin sentezi için gerekli bilgilerin aktarılması açısından önem taşımaktadır.

Bütün pürin ve pirimidinler ile bunların nükleozidleri kan-beyin engelini aşarak beyine girebilmektedirler.

Beyinde, pirimidin biyosentezinde en önemli enzim olan **karbamoilfosfat sentetaz II** bulunmadığı için CO₂ ile NH₃ veya glutamin kullanılarak de novo pirimidin sentezi olmamaktadır. Ancak pirimidin nükleotidlerinin kurtarılma yolunda **üridin-sitidin kinaz** etkisiyle üridinden üridin monofosfat (UMP) ve sitidinden sitidin monofosfat (CMP), **timidin kinaz** etkisiyle de timidinden timidin monofosfat (TMP) oluşmaktadır. Üridinden oluşan üridin monofosfat (UMP) da hızla üridin trifosfat (UTP) ve sitidin trifosfata (CTP) çevrilerek nükleik asit, lipid ve polisakkarit sentezinde kullanılmaktadır.

Pürin nükleotidlerinin kurtarılma yolunda guanin, hipoksantin ve adenin sırasıyla guanozin monofosfata (GMP), inozin monofosfata (IMP) ve adenozin monofosfata (AMP) çevrilmektedirler. Adenini AMP'a dönüştüren enzim **adenin fosforiboziltarnsferaz** enzimidir. Hipoksantini IMP'a ve guanini GMP'a dönüştüren enzim **hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT)** enzimidir. *İnsanlarda hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) enziminin eksikliği ileri derecede nörolojik bozuklukların görüldüğü Lesch-Nyhan sendromuna yol açmaktadır.*

Demiyelinizan hastalıklar

Multipl skleroz (MS): Sinir sisteminin beyaz maddesinde fosfolipidlerin ve glikolipidlerin yokluğu ile karakterizedir.

Sfingolipidozlar

Niemann-Pick hastalığı: Sfingomiyelini parçalayan *sfingomiyelinaz* eksikliği ile ilgilidir. Dalak, karaciğer ve beyin dışındaki dokularda sfingomiyelin birikmesi ile karakterizedir. Akut nöropatik şeklinde klinik semptomlar süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar; hepatosplenomegali, makulada kiraz kırmızısı dejenerasyon, ilerleyici nörolojik bozukluklar saptanır ve çoğu kez 4 yaşından önce ölüm olur.

Gaucher hastalığı: Glukozil seramidi parçalayan *β glukoserebrozidaz* enzimi eksikliği ile ilgilidir. Dalak, karaciğer ve lenf bezlerinde galaktoz yerine glukoz içeren serebrozidlerin artmasıyla karakterizedir. İnfantil akut nöropatik formda klinik semptomlar genellikle yeni doğan döneminde veya ilk 6 aydan önce başlar; stridor, şaşılık, emme ve yutma güçlüğü, gelişme geriliği, belirgin hepatosplenomegali saptanır.

Tay-Sachs hastalığı: G_{M2}'yi parçalayan *heksozaminidaz A* enzimi eksikliği ile ilgilidir. Ganglion hücrelerinde G_{M2} birikmesi, şiddetli miyelin dejenerasyonu ile karakterizedir. Genellikle infantil başlangıçlıdır; 4 ay-4 yaş arasında psikomotor retardasyon, gürültüye aşırı duyarlılık, görme güçlükleri, hipotoni ve genel apati saptanır.

Jeneralize gangliozidoz: G_{M1}'den galaktozu ayıran *G_{M1} gangliozid β galaktozidaz* eksikliği ile ilgilidir. Çeşitli dokularda G_{M1} birikmesi ile karakterizedir. Doğumla birlikte veya hemen sonra psikomotor dezoryantasyon, şiddetli kemik deformiteleri, hepatosplenomegali, makroglossi, makrosefali, gingiva hipertrofisi, körlük ve sağırlıkla genellikle 2 yaşlarında ölümle sonuçlanır.

Fabry hastalığı: Triheksozil seramiden galaktozu ayıran triheksozil seramid *α-galaktozidaz* eksikliği ile ilgilidir. Plazmada ve pek çok dokuda galaktozil-galaktozil-glikozil seramid birikir. En sık gluteuslar ve göbek etrafında jeneralize anjiokeratom, korneada opasiteler, ağır ve ilerleyici böbrek yetmezliği saptanır.

Metakromatik lökodistrofiler

Metakromatik lökodistrofiler, sülfatidlerdeki sülfat ester bağlantısının hidrolizini sağlayan *arilsülfataz A* eksikliği ile ilgilidir. İlerleyici ve öldürücü santral sinir sistemi dejenerasyonuna ilave olarak periferel sinirler, karaciğer ve böbreklerde galaktoz içeren sülfatidlerin birikmesiyle karakterizedir. İnfantil metakromatik lökodistrofide genellikle 12-18. aylarda zayıflık ve hipotoni, daha sonra motor fonksiyonlarda ilerleyici kayıp ve zeka geriliği ortaya çıkar.

- Gangliozydler, normalde devamlı olarak sentez edilirler ve lizozomlarda parçalanırlar. Gangliozydleri parçalayan enzimlerin eksikliği nedeniyle gangliozydler parçalanamazsa sinir sisteminde gangliozydler birikir ve **gangliozyd metabolizmasının kalıtsal bozuklukları** diye tanımlanan durumlar ortaya çıkar. Fosfolipid ve glikolipid metabolizma bozukluğu ile ilgili çok sayıda kalıtsal hastalık bilinmektedir.