

Santral sinir sisteminde kolesterol metabolizması

Sevil Kurban, İdris Mehmetođlu

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Bu derlemede normal ve patolojik durumlardaki santral sinir sistemi kolesterol metabolizması gözden geçirilmiş ve diğer dokulardaki kolesterol metabolizması ile karşılaştırılmıştır. **Ana bulgular:** Santral sinir sistemi vücut ağırlığının % 2'sini oluşturmasına rağmen vücutta bulunan serbest kolesterolün yaklaşık % 25'ini içerir. Santral sinir sistemi ile ekstrahepatik dokuların kolesterol metabolizması arasında büyük farklılıklar vardır. Beyin dışındaki dokular ihtiyaçları olan kolesterolü kendileri sentezlerler veya dolaşımdan sağlarlar. Beyinde ise kan beyin bariyeri dolaşımdan beyne kolesterol geçişini engellemekte ve beyindeki bütün kolesterol de novo sentezlenmektedir. Dolaşımdan santral sinir sistemine kolesterol geçişi olmamasına rağmen beyinden dolaşıma kolesterol, 24S-hidroksikolesterol olarak geçmekte ve bunun miktarı da vücutta hareket eden kolesterolün yaklaşık % 0,9'unu oluşturmaktadır. Bu oran Alzheimer ve Nieman Pick tip C gibi nörodejeneratif hastalıklarda değişmektedir. **Sonuç:** Vücut kolesterol metabolizmasındaki değişiklikler santral sinir sisteminde ApoE yapımı ve sterol resirkülasyonunda değişikliklere sebep olarak nöron ve miyelinin yapısına etki eder. Bundan dolayı, kolesterol turnover ve bu olaylardaki kontrol mekanizmalarının açığa çıkarılması nörodejeneratif hastalıkların etyolojisinin en azından bir kısmını anlamamızı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Santral sinir sistemi, kolesterol, 24S-hidroksikolesterol

Cholesterol metabolism in the central nervous system

Objective: In this review, cholesterol metabolism of the central nervous system at healthy and pathologic conditions was reviewed and compared with cholesterol metabolism of the other tissues. **Main findings:** The central nervous system accounts for about 2% of the whole body mass but contains almost 25% of unesterified cholesterol present in the body. The cholesterol metabolism in the central nervous system is significantly different from that in most other extrahepatic tissues. The cellular cholesterol content of tissues other than brain is regulated by de novo synthesis and by cellular uptake of lipoprotein cholesterol from the circulation. Although, the blood-brain barrier effectively prevents uptake of cholesterol from the circulation and de novo synthesis is responsible for practically all cholesterol present in this organ, cholesterol diffuses to circulation as 24S-hydroxycholesterol and this represents about 0.9% of cholesterol movement in the whole body. This ratio changes in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Niemann-Pick type C disease. **Conclusion:** Disturbances in cholesterol metabolism, transport, storage and balance in the whole body may effect brain structure and function. Alterations in sterol recycling and ApoE expression within the central nervous system may effect neuron and myelin integrity. Therefore, further evaluation of cholesterol metabolism either in the whole body or in the central nervous system is very important to understand and event prevent a variety of neurodegenerative diseases.

Key words: Central nervous system, cholesterol, 24S-hydroxycholesterol

Genel Tıp Derg 2007;17(2):123-129

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr. Sevil Kurban, Selçuk Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

e-posta: kurbansevil@hotmail.com

Kolesterolün taşınması ve bu taşınmada rol alan proteinler

Hücrelerde kolesterolün çoğu serbest halde hücre membranında yerleşmiş olmasına rağmen çok az bir kısmı endoplazmik retikulum (ER), golgi cisimciği veya hücre çekirdeği gibi bölümlerde yerleşmiştir.

Ancak, hücre içinde yerleşmiş olan bu az miktardaki kolesterol, hücrede kolesterol metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Şekilde görüldüğü gibi hücredeki bu kolesterol iki önemli kaynaktan sağlanır:

1) Büyük bir kısmı asetil-CoA'dan de novo sentezlenir (1).

2) Dolaşımdan, esterleşmiş veya esterleşmemiş kolesterolün

a) LDL reseptörleri (LDLR) aracılığı ile,

b) B sınıfı tip 1 çöpçü reseptörleri (SR-BI) aracılığı ile veya

c) Niemann-Pick C1 benzeri 1 protein (NPC1L1) aracılığı ile hücre içine alınması ile olur (2-4).

LDLR, ApoE veya ApoB100 içeren LDL, VLDL ve şilomikron kalıntılarını bağlayarak kolesterol esterini hücre içine alırlar (5). Daha sonra endozom ve lizozomda serbestleşen bu kolesterol Niemann-Pick tip C protein 1 (NPC1) ve Niemann-Pick tip C protein 2 (NPC2) aracılığı ile lizozomdan ER ve golgiye taşınır. Golgiden ayrılan kolesterol ise ya hücre membranına gider veya diğer ürünlere metabolize edilir (6). Benzer şekilde, ApoA1 içeren HDL'deki kolesterol SR-BI aracılığı ile karaciğer (KC) ve endokrin hücrelere bağlanarak içeri alınır (7). NPC1'de mutasyon olduğu zaman hücreye LDLR ile alınan kolesterol lizozom ve endozomlarda birikmesine rağmen HDL ile gelen kolesterolün SR-BI aracılığıyla hücreye alınması ve işlenmesi etkilenmez (8). Üçüncü taşıyıcı NPC1L1 ise miçeldeki serbest kolesterolü ince barsak hücresine taşır (9).

Kolesterol, konsantrasyon farkına bağlı olarak, adozin trifosfat bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcıları ve 7 α , 24, 25 ve 27 pozisyonlarından hidrosillenerek hücre dışına çıkar (10-12).

Vücuttaki kolesterolün yarıdan fazlası sentezle, geri kalanı ise diyet ile sağlanır. Santral sinir sistemi (SSS)'ndekiler de dahil olmak üzere vücuttaki bütün çekirdekli hücreler kolesterolü sentezler ve sentezlenen kolesterolün fazlası ABCA1 taşıyıcıları aracılığı ile hücreyi terk ederek dolaşıma geçer. HDL tarafından alınan bu kolesterolün bir kısmı esterleştirildikten sonra ApoB içeren lipoprotein partikülüne transfer edilerek LDLR ile ve kalan kısmı

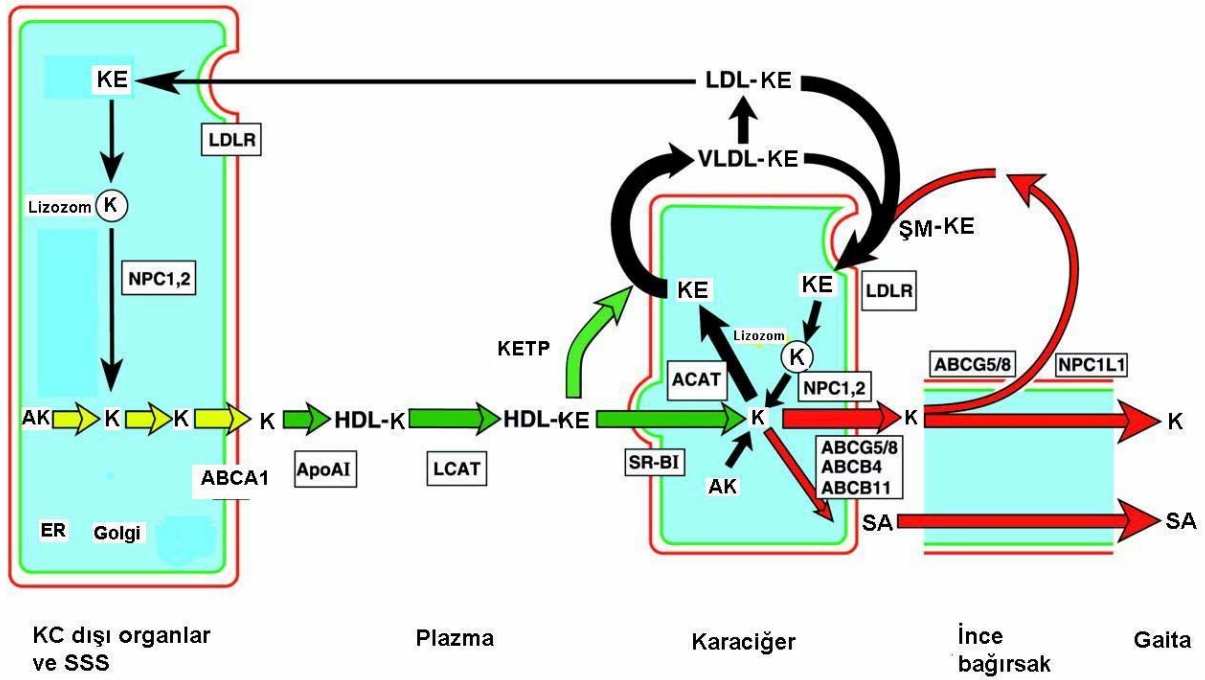
ise SR-BI ile KC hücresine alınır (2,3). Aynı anda diyet ile alınan daha az miktarda kolesterol de NPC1L1 aracılığı ile ince bağırsak epitel hücrelerine alınıp esterleştirilir ve şilomikron kalıntıları içinde KC'e taşınarak LDLR ile hücre içine alınır (4). KC hücresine farklı yollardan alınan kolesterol hücre içindeki diğer sterollere karışır ve bu havuzdaki kolesterolün bir kısmı SR-BI, ABCB4, ABCB11 ve asıl ABCG5/8 gibi taşıyıcı proteinler ile direkt olarak, bir kısmı ise safra asitlerine dönüşerek ince barsak lümenine salgılanır (Şekil) (11).

KC hücresinde kalan kolesterol esterleri ise VLDL'nin içinde plazmaya geçer. VLDL metabolizması sırasında bu kolesterol esterinin bir kısmı LDL'ye geçer ve bununda küçük bir kısmı LDLR ile KC dışı dokuların hücreleri, geri kalanı ise KC hücreleri tarafından içeri alınarak KC hücresi içindeki kolesterol havuzuna katılır (2,6).

Vücutta kolesterol taşınmasında rol alan bu proteinler SSS'nde de sentezlenmektedir. Bunlar LDLR, SR-BI ve ABC ailesine ait taşıyıcı proteinler ile beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda bulunan ApoE, ApoA1, ApoA4, ApoD ve ApoJ'yi kapsamaktadır (4,13). Bu proteinlerin bir veya birkaçının kolesterolün SSS'nden atılımında aracı olup olmadığı ise bilinmemektedir.

Santral sinir sisteminde kolesterol sentezi

Doğumda insan beyninin ağırlığı yaklaşık 360 gr iken erişkinde 1400 gr'a ve kolesterol miktarı ise 27 gr'dan 32,2 gr'a çıkar. Vücut ağırlığı başına düşen beyin kolesterol miktarı ise 0,77 gr/kg'dan 0,49 gr/kg'a düşer (14). Kan beyin bariyeri (KBB)'ni geçebilen asetil-KoA prekürsörü, ¹⁴C-asetat veya ¹⁴C-glukoz verilerek yapılan çalışmalarda, gelişme süresince SSS'ndeki kolesterol sentez hızının vücuttaki diğer organlardan yüksek olduğu ve bu hızın genç hayvanlarda daha fazla iken yetişkin hayvanlarda azaldığı belirtilmiştir (15,16). Erişkin beyni kolesterol sentezlemeye hayat boyu sürekli düşük bir hızda devam eder. Beyin kolesterolü erişkin insanda 5 yıl gibi uzun bir yarılanma süresine sahiptir. Erişkinde beyindeki kolesterol konsantrasyonu yaklaşık 20-25 mg/g-beyin ağırlığı ve vücuttaki kolesterol miktarı ise yaklaşık 2200 mg/kg-vücut ağırlığıdır. Genç hayvanların beyninde kolesterol esterleri bulunabilmekle birlikte



Şekil. Vücuttaki organlar arasında serbest kolesterol (K) ve kolesterol esteri (KE)'nin hareketi ve bu harekette rol alan proteinler görülmektedir. Sol tarafta karaciğer (KC) dışı organlar ve santral sinir sistemi (SSS), sağ tarafta ise KC ve ince bağırsaktaki kolesterol hareketi şematize edilmiştir. Kısaltmalar: Açıl koenzim A kolesterol açıl-transferaz (ACAT), adenozin trifosfat bağlayıcı kaset (ABC), asetil kolin (AK), B sınıfı tip 1 çöpçü reseptörleri (SR-BI), endoplazmik retikulum (ER), LDL reseptörleri (LDLR), lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT), kolesterol ester transfer proteini (KETP), Niemann-Pick tip C1 benzeri protein (NPC1L1), Niemann-Pick tip C1 tip protein (NPC1) ve Niemann-Pick tip C2 tip protein (NPC2), safra asitleri (SA), şilomikron (ŞM)(4)

erişkin beyinde kolesterolün tamamına yakını (>%99,5) serbest haldedir (4). Bu kolesterol nöron ve glial hücrelerin membranları ve miyelin kılıfı olmak üzere iki bölgede yerleşmiştir (14). Beyindeki kolesterolünün % 70'inin miyelinde yerleştiği ve bunun da endojen sentezlendiği tespit edilmiştir (17).

Plazmadan santral sinir sistemine kolesterol hareketi

Yapılan çalışmalarda, beyin gelişiminin devam ettiği fetus ile yeni doğan döneminde ve erişkinde LDL veya HDL kolesterol esterinin plazmadan beyne girişi gösterilememiştir.

C¹⁴ işaretli kolesterol verilen son dönem hastaların (18) ve C¹⁴ işaretli kolesterol verilen maymunların (19) beyinlerinde radyoaktivite saptanamamıştır. Ayrıca, I¹²⁵ işaretli LDL kolesterolün de SSS'ne girdiği belirlenememiştir (20). SSS'nin bu izolasyonu erken yaşlarda oluşuyor görünmektedir. Çünkü C¹⁴ işaretli kolesterol verilen hamile kadınların

fetuslerinin KC ve diğer iç organlarında radyoaktivite belirlenmiş ama beyin dokularında radyoaktivite tespit edilememiştir (21). Ayrıca LDLR, SR-BI ve ABCA1 taşıyıcısı yokluğunda beyinde kolesterol konsantrasyonunun değişmediği gözlenmiştir (21), ABCG5/8 taşıyıcısı yokluğunda ise plazma ve KC'de bitkisel sterol birikmesine rağmen beyinde çok az sterol saptanmıştır (22).

Bu çalışmalar kolesterolün plazmadan KBB endotel hücrelerini geçerek SSS'ne girmediğini göstermektedir. Plazmadan SSS'ne kolesterol geçişi olmadığına göre SSS'ndeki bütün kolesterolün de novo sentezlendiği anlaşılmaktadır.

Santral sinir sisteminden plazmaya kolesterol hareketi

SSS'nden plazmaya kolesterol geçişini sağlayan 2 yol vardır:

1) Günde 1-2 mg ApoE'ye bağlı kolesterol beyinden KBB ve BOS yolu ile plazmaya atılır (14).

2) Kolesterolün SSS'den plazmaya geçişinde esas yol ise 24S-hidroksikolesterole dönüşmesidir (4,14).

SSS, diğer organlarda da bulunan kolesterolü hidroksile ve sonra metabolize eden enzimleri sentezler. Bunlardan ilk tanımlananı sadece KC'de bulunan safra asitleri sentezini başlatan 17 α -hidroksilaz (CYP7A1)'dir. İkincisi, KC dışındaki dokularda kolesterolü 27. karbondan hidroksilleyen ve bu dokularda sentezlenen kolesterolün bir kısmının KC'e gelişinde rol oynayan 27-hidroksilazdır (CYP27A1). Son zamanlarda, SSS'nde 27-hidroksilaz yerine, kolesterolü 24S-hidroksikolesterole çeviren ve dışarı atılmasını sağlayan yeni bir hidroksilaz olan 24-hidroksilaz (CYP46A1) tanımlanmış ve çoğunun beyinde bulunduğu gösterilmiştir (4). KBB endotel hücreleri in vitro koşullarda kolesterole geçirgen olmasına rağmen in vivo koşullarda kolesterole geçirgen değil ama hidroksikolesterole geçirgendir (23). Bundan dolayı 24S-hidroksikolesterol, kolesterolün tersine KBB'ni geçerek plazmaya geçebilir.

İnsanlarda yapılan çalışmalar dolaşımdaki hidroksisterolün çoğunun beyinden geldiğini göstermiştir. SSS'den plazmaya kolesterol atılmasında kolesterolün 24-hidroksilasyonu en önemli yol olsa da 24S-hidroksikolesterolün atılım hızı kolesterolün sentez hızından daha azdır (24). Eğer SSS'nden kolesterol atılımında esas rolü hidroksile eden enzimler oynuyor ise bunların eksikliğinde kolesterol sentezinin inhibe olması gerekir. Sıçanlarda SSS kolesterol konsantrasyonunun CYP7A1, CYP27A1 ve CYP46A1 eksikliğinde kontrolden farklı olmadığı, fakat kolesterol sentezinin CYP46A1 olmayan grupta % 35 inhibe olmasına rağmen 7 veya 27-hidroksilaz aktivitesi olmadığında sentezin değişmediği görülmüştür. Bu bize SSS'nden atılım olmaması durumunda normalde 24S-hidroksikolesterol olarak atılan kolesterole eşit miktarda kolesterol sentezinin inhibe olduğunu göstermektedir. Buna göre 24S-hidroksikolesterol, kolesterolün SSS dışına atılımı için önemli fakat yalnız olmayan bir yoldur. CYP46A1 eksikliğinde diğer organlardaki kolesterol sentezinde ise değişiklik olmamasına rağmen CYP7A1, CYP27A1 eksikliğinde bazı dokularda sterol dengesinde değişiklikler gözlenmiştir. Ayrıca, histokimyasal olarak CYP46A1 eksprese eden nöronların gri maddede olduğu ve 24S-

hidroksikolesterol atılımının nöronlardan olan atılımı gösterdiği kaydedilmiştir (25,26).

SSS'nden kolesterol atılımı başlıca 24S-hidroksikolesterol aracılığı ile ve dolaşımdaki 24S-hidroksikolesterolün hemen tamamı beyin kaynaklı olduğuna göre 24S-hidroksikolesterol beyin kolesterol dengesini belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilir. Dolaşımdaki 24S-hidroksikolesterol seviyeleri beyindeki atılım ve KC metabolizması arasındaki dengeyi yansıttığından, 24S-hidroksikolesterolün kolesterole oranı bu dengeyi belirlemede tek başına 24S-hidroksikolesterol seviyelerinden daha iyi bir gösterge olabilir (27).

BOS'da 24 ve 27-hidroksikolesterol bulunur. 27-hidroksikolesterol plazmadan, 24S-hidroksikolesterol ise SSS hücrelerinden gelmektedir. Bu iki molekül de KC'de safra asitlerine dönüştürülerek vücuttan atılır (4).

İnsanda SSS'nden kana geçen 24S-hidroksikolesterol miktarı 20-35 yaşları arasında yaklaşık 6-7 mg/gün (0,091 mg/gün-kg) ve SSS'ndeki kolesterol miktarı ise daha önce belirtildiği gibi 490 mg/kg kadardır. Buna göre SSS'ndeki kolesterolün her gün yaklaşık % 0,02'ü atılmaktadır. İnsanda tüm vücuttaki kolesterol hareketi günde 10 mg/kg olarak belirtilmiştir (28). SSS'nden atılan kolesterol miktarı ise vücutta hareket eden kolesterolün % 0,9'udur.

Plazma kolesterol konsantrasyonu ve santral sinir sistemi hastalıkları

Dolaşımdaki total ve LDL kolesterol konsantrasyonu beyin gelişiminin olduğu fetal hayat boyunca azalmakta ve doğumda 30 mg/dl'ye kadar düşmektedir (29). Anne sütü alınırken total kolesterol 170 mg/dl ve LDL-kolesterol ise 90 mg/dl'ye çıkar. Daha sonraki dönemlerde kolesterol konsantrasyonu diyet ve çevresel faktörlerden etkilenir. Mesela, Meksika'daki Tarahumara kızıldirililerinde veya Papua Yeni Gine'nin yükseklerinde yaşayanlarda günlük alınan kolesterol miktarı 100 mg'dan az, endojen sentez % 14'ün altında ve triaçilgliserolden gelen kalori ise günlük kalorinin % 11'den azını oluşturmaktadır. Bu bölgelerde yaşayan erişkinlerde total kolesterol 135 mg/dl ve LDL-kolesterol ise 70 mg/dl civarındadır (30,31). Batı diyetine dayalı beslenenlerde ise günlük alınan kolesterol miktarı 300-500 mg, endojen sentez % 43-71 arasında ve

günlük kalorinin % 40'dan fazlası triaçilgliserolden gelmektedir. Bu erişkinlerde total kolesterol 200 mg/dl ve LDL-kolesterol 110 mg/dl'nin üzerindedir (32).

Plazma kolesterol konsantrasyonu ve mortalite arasında "U" şeklinde bir ilişki vardır. Yüksek kolesterol seviyelerinde KAH, inme gibi ateroskleroza bağlı hastalıklardan, düşük kolesterol seviyelerinde ise emosyonel değişikliklere bağlı sebeplerden ölüm oranı yüksektir (32,33).

Dolaşımdaki kolesterol konsantrasyonu SSS'nin fonksiyonunda etkilidir. Çünkü yüksek plazma kolesterol seviyelerinin Alzheimer'i de kapsayan demans çeşitleri için güçlü bir risk faktörü olduğu (34) ve kolesterol sentez inhibitörleri ile plazma kolesterol konsantrasyonunun düşürülmesinin ise demans insidansını azalttığı (35) belirtilmiştir. Öte yandan, düşük kolesterol konsantrasyonlarında depresyon, intihar ve suç işleme oranının yüksek olduğu görülmüştür. Bu yükseklik dolaşımdaki kolesterol seviyesinin düşmesinin SSS'nde serotonin reseptörlerinin sayısını azaltmasına bağlanmaktadır (33). İspatlanmamış olmasına rağmen dolaşımdaki kolesterolü taşıyan LDL, HDL ve diğer lipoproteinlerin SSS kolesterol havuzunu direkt, serotonin reseptörleri veya amiloid prekürsör protein gibi proteinler üzerinden indirekt olarak etkiliyor olabileceği belirtilmiştir (4).

Diyetteki yağ asitleri de dokuların lipid içeriğinde ve beyin fonksiyonunda etkilidir (36). Değişik yağların sıçanların beyin dokusundaki kolesterol konsantrasyonuna etkisini araştırdığımız çalışmamızda, doymamış yağ oranı yüksek sıvı yağlarla (zeytinyağı, ayçiçek yağı ve soya yağı) beslenen sıçanların beyin kolesterol konsantrasyonunun doymuş yağ oranı yüksek katı yağlar (tereyağı ve margarin) ile beslenen sıçanlardan anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük (37). Bu bulgumuza göre, plazma kolesterolünü düşürdüğü bilinen doymamış yağ asitleri beyinde kolesterolün endojen sentezini artırıyor olabilir. Bu, önemli bir bulgudur ve diyetin beyin kolesterol konsantrasyonuna bu direkt etkisinin mekanizması ve beyin kolesterol konsantrasyonundaki değişikliklerin hangi durumlarda organizmanın aleyhine, hangi durumlarda organizmanın lehine olduğunun araştırılması gerekmektedir.

Santral sinir sistemi kolesterol metabolizması ve hastalıkları

Günümüzde nörolojik bazı hastalıklar ile SSS kolesterol metabolizması arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Mesela SSS'nde kolesterolün esas kaynağı de novo sentez yolunda defekt olan Smith-Lemli-Opitz sendromunda dolaşım ve SSS'ndeki 7-dehidrokolesterol, 7-dehidrokolesterol redüktaz enziminin eksikliğine bağlı olarak kolesterole çevrilememekte, bu da miyelinin yapı ve fonksiyonunu bozarak mental retardasyona sebep olmaktadır (38).

ApoE plazmanın yanında beyinde de kolesterol taşınmasında rol alıyor olabilir. Çünkü, ApoE eksikliğinde beyinde makro düzeyde büyüme normal olmakla birlikte ince anomali görülmektedir. ApoE'nin 3 izoformundan biri olan ApoE4 Alzheimer hastalığı için bir risk faktörü ve kafa travmaları sonrası nörolojik fonksiyonlarda yetersiz iyileşme ile birliktedir. Astrositler ApoE sentezleyebilirler ve BOS'ta ApoE ve kolesterol içeren lipoproteinler bulunmuştur. Bunlar bize ApoE'nin SSS kolesterol metabolizmasında önemli rol oynadığını ve SSS'nin ApoE'nin fonksiyonundaki değişikliklerden etkilendiğini göstermektedir (14).

Nöron ve glial hücrelerde hücre içindeki kolesterol hareketinin bozuk olduğu Neiman Pick tip C hastalığındaki progresif nörodejenerasyondan kolesterolün taşınmasındaki bu problemin sorumlu olabileceği ve NPC1 mutasyonunda nöron ve glial hücreler dahil tüm vücutta kolesterol biriktiği belirtilmiştir. Ayrıca bu mutasyonda SSS'den 24S-hidroksikolesterol atılımı azalmış olmasına rağmen net kolesterol atılımı artmış ve bu artış CYP46A1 aracılı olmayan kolesterol atılımındaki artmaya bağlanmıştır. Atılımdaki bu artışın parçalanmış miyelin ve debris hücrelerinden geldiği ve 24S-hidroksikolesterol atılımındaki azalmanın ise metabolik olarak aktif nöronlarda azalmaya bağlı olabileceği belirtilmiştir (6,8,24). Alzheimer hastalarının beyinlerinin değişik bölgelerindeki 24S-hidroksikolesterol konsantrasyonunda da kontrollerle karşılaştırıldığında hafif azalma olduğu görülmüştür (39).

Sonuç

KBB endotel hücrelerini geçerek SSS'ne kolesterol girişi olmamasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda SSS'nden dolaşıma az da olsa 24S-hidroksikolesterol olarak kolesterol atılımının olduğu belirlenmiştir. 24S-hidroksikolesterolün SSS'nden dışarıya kolesterol atılımında önemli bir yol olsa da yalnız olmadığı bilinmektedir. Vücutta özellikle de SSS'nde kolesterolün taşınmasında varlığı belirlenen SR-BI, ABCA1, ABCB4 gibi proteinlerin SSS'nden dışarıya kolesterol atılmasında rollerinin olup olmadığı ise araştırılması gereken bir konudur. Gelişim sırasında SSS'nde kolesterol sentez hızı yüksektir; ama erişkinde bu hız azalmakta ve beyin kolesterol konsantrasyonu sabit kalmaktadır. Dolaşımdaki kolesterol konsantrasyonu ile nörodejeneratif ve emosyonel hastalıklar arasında ilişki olduğu bilinmektedir; fakat bu etkinin kesin olarak hangi yolla olduğu ise anlaşılamamıştır. SSS kolesterol metabolizmasını ve bunun plazma kolesterol seviyesi ile etkileşimini anlamak Alzheimer'i de kapsayan demans ve diğer nörodejeneratif hastalıkların bir kısmının sebebini anlamamızı ve gelişmelerine karşı koruyucu önlem almamızı sağlayacak ve belki de tedavi edebilmemizi mümkün kılacaktır.

Kaynaklar

1. Ellis GW, Gardner JA. The origin and destiny of cholesterol in the animal organism. Part IV. The cholesterol contents of eggs and chicks. *Proc R Soc Ser B Biol Sci* 1909;81:129-32
2. Mayes PA. Lipids of physiologic significance. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry* 24 rd ed. London: Lange medical publication 1996;233-87.
3. Acton SA, Rigotti KT, Landschulz SX, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271:518-20.
4. Dietschy JM, Turley SD. Thematic review series: brain Lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J Lipid Res* 2004;45:1375-97.
5. Ishibashi S, Herz J, Maeda N, Goldstein JL, Brown MS. The two-receptor model of lipoprotein clearance: Tests of the hypothesis in "knockout" mice lacking the low density lipoprotein receptor, Apolipoprotein E, or both proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4431-5.
6. Loftus SK, Morris JA, Carstea ED, Gu JZ, Cummings C, Brown A, et al. Murine model of Niemann-Pick C disease: Mutation in a cholesterol homeostasis gene. *Science* 1997;277: 232-5.
7. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271:518-20.

8. Xie C, Turley SD, Dietschy JM. Centripetal cholesterol flow from the extrahepatic organs through the liver is normal in mice with mutated Niemann-Pick type C protein (NPC1). *J Lipid Res* 2000;41:1278-89.
9. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201-4.
10. Yokoyama S. Release of cellular cholesterol: molecular mechanism for cholesterol homeostasis in cells and in the body. *Biochim Biophys Acta* 2000;1529:231-44.
11. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, Bergmann K von, Lutjohann D, Cohen JC, et al. Disruption of Abcg5 and Abcg8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:16237-42.
12. Russell DW. The enzymes, regulation and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem* 2003;72:137-74.
13. Borghini I, Barja F, Pometta D, James RW. Characterization of subpopulations of lipoprotein particles isolated from human cerebrospinal fluid. *Biochim Biophys Acta* 1995;1255:192-200.
14. Bjorkhem I, Meaney S. Brain cholesterol: Long secret life behind a barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:806-15.
15. Andersen JM, Dietschy JM. Absolute rates of cholesterol synthesis in extrahepatic tissues measured with ³H-labeled water and ¹⁴C-labeled substrates. *J Lipid Res* 1979;20:740-52.
16. Muse ED, Jurevics H, Toews AD, Matsushima GK, Morell P. Parameters related to lipid metabolism as markers of myelination in mouse brain. *J Neurochem* 2001;76: 77-86.
17. Jurevics H, Morell P. Cholesterol for synthesis of myelin is made locally, not imported into brain. *J Neurochem* 1995;64: 895-901.
18. Chobanian AV, Hollander W. Body cholesterol metabolism in man. I. The equilibration of serum and tissue cholesterol. *J Clin Invest* 1962;41:1732-7.
19. Wilson JD. The measurement of the exchangeable pools of cholesterol in the baboon. *J Clin Invest* 1970;49:655-65.
20. Osono Y, Woollett LA, Herz J, Dietschy JM. Role of the low density lipoprotein receptor in the flux of cholesterol through the plasma and across the tissues of the mouse. *J Clin Invest* 1995;95:1124-32.
21. Plotz EJ, Kabara JJ, Davis ME, LeRoy GV, Gould RG. Studies on the synthesis of cholesterol in the brain of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1968;101:534-8.
22. Yu L, Bergmann K Von, Lutjohann D, Hobbs H H, Cohen J C. Selective sterol accumulation in ABCG5/ABCG8-deficient mice. *J Lipid Res* 2004;45:301-7.
23. Sherrill BC, Dietschy JM. Permeability characteristics of the adipocyte cell membrane and partitioning characteristics of the adipocyte triglyceride core. *J Membr Biol* 1975;23:367-83.
24. Zhang J, Akwa Y, El-Etr M, Baulieu EE, Sjövall J. Metabolism of 27-, 25- and 24-hydroxycholesterol in rat glial cells and neurons. *Biochem J* 1997;322:175-84.
25. Xie C, Lund EG, Turley SD, Russell DW, Dietschy JM. Quantitation of two pathways for cholesterol excretion from the brain in normal mice and mice with neurodegeneration. *J Lipid Res* 2003;44:1780-9.

26. Lund EG, Xie C, Kotti T, Turley SD, Dietschy JM, Russell D W. Knockout of the cholesterol 24-hydroxylase gene in mice reveals a brain-specific mechanism of cholesterol turnover. *J Biol Chem* 2003;287:22980-8.
27. Bretillon L, Lütjohann D, Stähle L, Widhe T, Bindl L, Eggersten G, et al. Plasma levels of 24S-hydroxycholesterol reflect the balance between cerebral production and hepatic metabolism and are inversely related to body surface. *J Lipid Res* 2000;41:840-5.
28. Björkhem I, Lütjohann D, Diczfalusy U, Stähle L, Ahlborg G, Wahren J. Cholesterol homeostasis in human brain: Turnover of 24S-hydroxycholesterol and evidence for a cerebral origin of most of this oxysterol in the circulation. *J Lipid Res* 1998;39:1594-600.
29. Parker CR, Carr Jr BR, Simpson ER, MacDonald PC. Decline in the concentration of low-density lipoprotein-cholesterol in human fetal plasma near term. *Metabolism* 1983;32:919-23.
30. Sinnett PF, Whyte HM. Epidemiological studies in a total highland population, Tukisenta, New Guinea. Cardiovascular disease and relevant clinical, electrocardiographic, radiological and biochemical findings. *J Chronic Dis* 1973;26: 265-90.
31. McMurry MP, Cerqueira MT, Connor SL, Wonnor WE. Changes in lipid and lipoprotein levels and body weight in Tarahumara Indians after consumption of an affluent diet. *N Engl J Med* 1991;325:1704-8.
32. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implications from a cohort of 361 662 men. *Lancet* 1986;2:933-6.
33. Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992;339:727-9.
34. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: Longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322:1447-51.
35. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
36. Salvati S, Attorri L, Avellino C, Di Biase A, Sanchez M. Diet, lipids and brain development. *Dev Neurosci* 2000;22:481-7.
37. Kurban S. Diyet yağlarının beyinde lipid peroksidasyonu, AOA, NO ve lipidler üzerine olan etkilerinin araştırılması (Uzmanlık Tezi). Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı; 2005.
38. Salen G, Shefer S, Batta AK, Tint GS, Xu G, Honda A, et al. Abnormal cholesterol biosynthesis in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res* 1996;37:1169-80.
39. Heverin M, Bogdanovic N, Lütjohann D, Bayer T, Pikuleva I, Bretillon L, et al. Changes in the levels of cerebral and extracerebral sterols in the brain of patients with Alzheimer's disease. *J Lipid Res* 2004;45:186-93.