

เมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลในสมอง

Cholesterol Metabolism in Brain

ชัยสิทธิ์ สิทธิเวช*

Chaiyasit Sittiwet*

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

Faculty of Medicine, Mahasarakham University

วันที่รับบทความ 27 มิถุนายน พ.ศ. 2558

วันที่ตอบรับตีพิมพ์ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2558

บทคัดย่อ

สมองเป็นอวัยวะที่มีคอเลสเตอรอลอยู่มากที่สุด โดยมีคอเลสเตอรอลอยู่ประมาณ 1 ใน 4 ของปริมาณคอเลสเตอรอลทั้งหมดในร่างกาย แต่เนื่องจากสมองมีระบบ blood brain barrier ทำให้สมองไม่สามารถรับคอเลสเตอรอลจากอาหารหรือที่สังเคราะห์ขึ้นจากตับ คอเลสเตอรอลทั้งหมดที่เป็นองค์ประกอบของสมองล้วนสังเคราะห์ขึ้นมาเองภายในสมองทั้งสิ้น ในระหว่างการเจริญของเซลล์ประสาท คอเลสเตอรอลจะถูกสังเคราะห์ผ่านวิถี mevalonate และ Kandutsch-Russel และเมื่อเซลล์ประสาทโตเต็มวัยจะลดอัตราการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลลง โดยมี เซลล์เกลียชนิดแอสโตรไซต์ทำหน้าที่สังเคราะห์คอเลสเตอรอลแทนโดยผ่านทางวิถี mevalonate และ Bloch pathway แล้ว apoE จะทำหน้าที่ขนส่งคอเลสเตอรอลไปให้เซลล์ประสาท ซึ่งการขนส่งถูกควบคุมโดยโปรตีนหลายชนิด ได้แก่ apoE, ATP-binding cassette, low density lipoprotein receptor, Niemann Pick C1 และ C2 แม้ว่าเซลล์ประสาทสามารถสะสมคอเลสเตอรอลเอาไว้ในเซลล์ได้ระดับหนึ่งโดยเอนไซม์ acyl-cholesterol acyltransferase 1/Sterol O-acyltransferase 1 (ACAT1/SOAT1) แต่การขนส่งคอเลสเตอรอลจากเซลล์เกลียไปยังเซลล์ประสาทยังมีความสำคัญอย่างมากต่อกิจกรรมของเซลล์ประสาท อย่างไรก็ตามเซลล์ประสาทจะกำจัดคอเลสเตอรอลส่วนเกินในรูปของออกซีสเตอรอล (24S-hydroxycholesterol) ซึ่งสามารถผ่าน blood brain barrier ออกมาสู่กระแสเลือดได้

คำสำคัญ: คอเลสเตอรอล คอเลสเตอรอลเมแทบอลิซึม สมอง เซลล์ประสาท 24S-hydroxycholesterol

*Corresponding author. E-mail :: chaiyasit.s@msu.ac.th

Abstract

Brain is the highest cholesterol content organ in human body. It is comprised of about one in quarter of all cholesterol in the body. Blood brain barrier can prohibits the uptake of dietary cholesterol and *de novo* synthesis in liver into brain. Thus, cerebral cholesterol has been synthesized inside the brain. During neural development, cholesterol will be synthesized via mevalonate and Kandutsch-Russel pathways; however, after being mature, the rate of cholesterol synthesis in neuron is dramatically diminished. Therefore, astrocytes have the predominant cholesterol synthesis in mature brain and transport cholesterol via apoE particles. The cholesterol synthesis in brain has been regulated by many proteins such as apoE, ATP-binding cassette, low density lipoprotein receptor, Niemann Pick C1 and Niemann Pick C2. Even though neurons can store cholesterol inside the cells using acyl-cholesterol acyltransferase 1/Sterol O-acyltransferase 1 (ACAT1/SOAT1) but cholesterol transportation is vital important for neuronal activities. In addition, neuron can excrete cholesterol in the form of 24S-hydroxycholesterol which can transport across blood brain barrier to blood circulation.

Keywords : cholesterol, cholesterol metabolism, brain, neuron, 24S-hydroxycholesterol

บทนำ

สมองเป็นอวัยวะที่มีคอเลสเตอรอลเป็นองค์ประกอบมากที่สุดในร่างกาย (Bjorkhem & Meaney, 2004) หลังจากปฏิสนธิและเกิดพัฒนาการของเซลล์ประสาท (neurulation) เซลล์ประสาทจะสังเคราะห์คอเลสเตอรอลขึ้นมาในปริมาณที่เพียงพอแต่เมื่อเซลล์ประสาทพัฒนาการเป็นเซลล์ประสาทเต็มวัยแล้วอัตราการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลภายในเซลล์ประสาทจะลดลงและเซลล์เกลียจะทำหน้าที่ในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลแทนเซลล์ประสาท (Vance *et al.*, 2005)

ในสมองของมนุษย์มีคอเลสเตอรอลอยู่ประมาณ 15-20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักสมอง 1 กรัม โดยมากกว่าร้อยละ 99.5 ของคอเลสเตอรอลในระบบประสาทส่วนกลางทั้งหมดเป็นคอเลสเตอรอลอิสระ คอเลสเตอรอลส่วนใหญ่ในระบบประสาทส่วนกลางเป็นองค์ประกอบของเยื่อหุ้มไมอีลิน (myelin sheath) ถึงร้อยละ 70-80 (Vance *et al.*, 2005)

เป็นที่ทราบกันดีว่า blood brain barrier เป็นตัวกั้นกลางระหว่างน้ำเลือดกับน้ำหล่อสมองไขสันหลัง (cerebrospinal fluid) ดังนั้นสิ่งที่จะเข้าสู่ น้ำหล่อสมองไขสันหลังได้นั้นจะต้องผ่าน blood brain barrier ได้ แต่ทว่าลิโพโปรตีนซึ่งทำหน้าที่ขนส่งลิพิดชนิดต่างๆ ในกระแสเลือดไม่สามารถผ่าน blood brain barrier ได้ และการแพร่ผ่าน blood brain barrier ของคอเลสเตอรอลนั้นมีอัตราที่น้อยมากทำให้สิ่งที่อยู่ภายในน้ำหล่อสมองไขสันหลังไม่สามารถรับคอเลสเตอรอลจากอาหารหรือที่ตับสังเคราะห์ขึ้นมาได้ จากที่กล่าวมาเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลในเลือดมีความเชื่อมโยงกับเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลในระบบประสาทส่วนกลางจึงเป็นที่น่าสนใจความเชื่อมโยงของเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลเพื่อใช้ในการอธิบายพยาธิสภาพของโรคที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลซึ่งมีอยู่หลายโรค เช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis) เป็นต้น

การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในสมอง (Cholesterol synthesis in brain)

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าเซลล์ประสาทที่เจริญเต็มที่แล้วจะลดระดับการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลลงเองและเซลล์เกลียจะทำหน้าที่ในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลแทนเซลล์ประสาท โดยเซลล์เกลียจะสังเคราะห์คอเลสเตอรอลและขับออกมาในน้ำหล่อสมองไขสันหลัง

การขนส่งคอเลสเตอรอลในกระแสเลือดจำเป็นต้องอาศัยโปรตีนในการขนส่งเช่น low density lipoprotein (LDL) ต้องใช้โปรตีน apoE, apoA1, apoD หรือ apoJ เช่นเดียวกับการขนส่งคอเลสเตอรอลในสมองก็ต้องอาศัยโปรตีนช่วยในการขนส่งคอเลสเตอรอล โดยในสมองจะมี apoE และ apoJ เป็นหลัก ซึ่ง apoE เป็นโปรตีนที่มีหน้าที่สำคัญที่สุดในการขนส่งคอเลสเตอรอลในสมอง (Dietschy, 2009)

ในสมองเซลล์เกลียที่สามารถสังเคราะห์ apoE ได้มี 2 ชนิด ได้แก่ แอสโตรไซต์ (Astrocytes) และโอลิโกเดนโดรไซต์(oligodendrocyte) โดยแอสโตรไซต์จะเป็นเซลล์ที่สังเคราะห์คอเลสเตอรอลและ apoE มากที่สุด (Kim *et al.*, 2009) โดยเมื่อ apoE จับกับโปรตีนตัวรับชนิด LDL receptor และโปรตีนตัวรับชนิดเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม 2 (ER2 receptor) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทและเซลล์ชวานน์ (Schwann cells) เซลล์ทั้งสองชนิดจะรับคอเลสเตอรอลและลิพิดชนิดอื่นๆ เข้าสู่เซลล์โดยวิถี receptor-mediated endocytosis ในมนุษย์พบว่า apoE 3 ชนิดตามความแตกต่างของพันธุกรรม ได้แก่ apoE2, E3 และ E4 ซึ่งความแตกต่างทางพันธุกรรมนี้จะส่งผลกระทบต่อกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 112 และ 158 บนสายโปรตีน apoE โดย apoE2 จะมีกรดอะมิโนซิสเตอีน (cysteine) ทั้งที่ตำแหน่ง 112 และ 158 ส่วน apoE3 จะมีกรดอะมิโนซิสเตอีนที่ตำแหน่ง 112 และกรดอะมิโนอาร์จินีนที่ตำแหน่ง 158 ในขณะที่ apoE4 จะมีกรดอะมิโนอาร์จินีนที่ตำแหน่ง 112 และ 158 (Kim *et al.*, 2009, Silva *et al.*, 2013, Huang & Mahley, 2014) ดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่าผู้ที่มีลักษณะพันธุกรรม apoEแบบ apoE4 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์เมื่อมีอายุมากกว่าอายุ 60 ปี (late-onset Alzheimer's disease) โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีพันธุกรรมแบบ homozygous apoE4 ประชากรส่วนใหญ่ในโลกจะมีลักษณะพันธุกรรมแบบ apoE3 มากที่สุด นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ที่มี apoE2 จะลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์แต่ก็เป็นลักษณะพันธุกรรมของพาหะหรือผู้ที่เป็นโรค Familial hypercholesterolemia ชนิดที่ III อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังคงพบที่มีลักษณะพันธุกรรม homozygous apoE4 ที่ไม่เป็นโรคอัลไซเมอร์และผู้ที่มีลักษณะพันธุกรรม homozygous apoE3 ที่เป็นโรคอัลไซเมอร์จึงยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าแท้จริงแล้ว apoE4 มีกลไกเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคอัลไซเมอร์อย่างไร

ตารางที่ 1 ความแตกต่างของกรดอะมิโนในสายโปรตีน apoE ชนิดต่างๆ

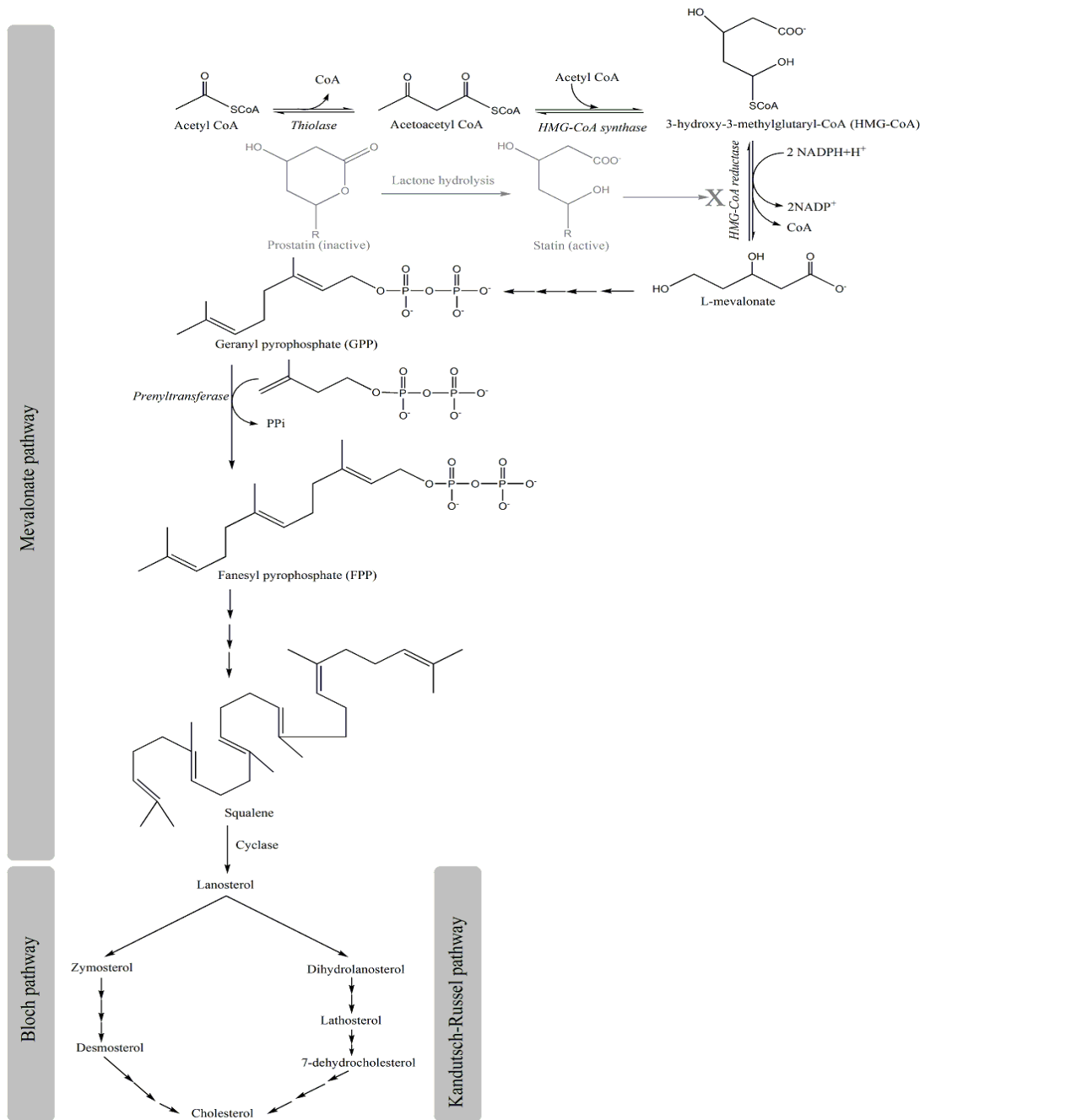
ตำแหน่งของกรดอะมิโนในสายโปรตีน apoE	กรดอะมิโนลำดับที่ 158	กรดอะมิโนลำดับที่ 112
ApoE2	ซิสเตอีน	ซิสเตอีน
ApoE3	ซิสเตอีน	อาร์จินีน
ApoE4	อาร์จินีน	อาร์จินีน

ภายในเซลล์ประสาทก็มีการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม(endoplasmic reticulum) และมีการเก็บคอเลสเตอรอลไว้ในเซลล์ประสาทร้อยละ 1 ของคอเลสเตอรอลทั้งหมดในสมอง(Vance *et al.*, 2005) ภายในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมของเซลล์ประสาทจะมีเอนไซม์ในวิถีสังเคราะห์คอเลสเตอรอลแบบ Kandutsch-Russel pathway โดยจะเปลี่ยนลาโนสเตอรอล(lanosterol) เป็นลาโทสเตอรอล(lathosterol) และคอเลสเตอรอลในที่สุด และคอเลสเตอรอลบางส่วนจะถูกเก็บไว้ในรูปของคอเลสเตอรอลเอสเทอร์ (esterified cholesterol) โดยเอนไซม์ ACAT1/SOAT1 (Dietschy, 2009)

การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่เซลล์ประสาทจะเกิดขึ้นในบริเวณตัวเซลล์ (cell's body) หรือโซมา (soma) ซึ่งมีเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมอยู่และจะขนส่งออกไปยังส่วนแอกซอนซึ่งยื่นห่างออกไปจากนิวเคลียส (และเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม) แอกซอนจะมีคอเลสเตอรอลเป็นองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์และยังสามารถเปลี่ยนเป็นออกซีสเตอรอล (oxysterol) ซึ่งมีผลต่อกิจกรรมของเซลล์ประสาทเอง เช่น การเปลี่ยนแปลงเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอล (Bjorkhem & Meaney, 2004) และผลทางสรีระวิทยาอย่างอื่น เช่น ระดับของ 27-hydroxycholesterol ซึ่งจะมีผลต่ออัตราการสังเคราะห์กรดน้ำดีเนื่องจาก 27-hydroxycholesterol เป็นสารต้นตอในการสังเคราะห์กรดน้ำดี (ซึ่งมีผลทางอ้อมต่อคอเลสเตอรอลเมแทบอลิซึมของร่างกาย) นอกจากนี้ออกซีสเตอรอลยังส่งผลโดยตรงต่ออัตราเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอล เมื่อ 25-hydroxycholesterol จับกับโปรตีนกลุ่ม oxysterol binding protein ในไซโทพลาซึมก็จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนที่จับอยู่กับกลไกคอมเพล็กซ์ นอกจากนี้ยังพบว่า 24S-hydroxycholesterol มีความชอบจับกับโปรตีน Liver X receptor (LXR α) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทแต่ยังไม่ทราบกลไกการสื่อสารสัญญาณเซลล์ที่แน่ชัด (Bjorkhem & Diczfalusy, 2015)

คอเลสเตอรอลร้อยละ 70-80 ของสมองนั้นเป็นองค์ประกอบของเยื่อหุ้มไมอีลิน(Vance *et al.*, 2005) ในระบบประสาทส่วนกลางเซลล์ที่สังเคราะห์เยื่อไมอีลินคือ เซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ซึ่งเป็นเซลล์ที่สามารถสังเคราะห์คอเลสเตอรอลได้ แต่ในระดับที่ไม่เพียงพอต่อการสร้างเยื่อหุ้มไมอีลิน ทำให้เซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ต้องรับคอเลสเตอรอลจากแอสโทรไซต์เพื่อใช้สังเคราะห์เยื่อไมอีลิน

ดังที่กล่าวมาแล้วเซลล์ในระบบประสาทส่วนกลาง จะไม่รับคอเลสเตอรอลจากกระแสเลือดแต่จะสังเคราะห์ขึ้น โดยเริ่มจากการเปลี่ยนอะเซทิลโคเอ (acetyl CoA) เป็น 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA โดยเอนไซม์ hydroxymethylglutaryl CoA reductase (HMG CoA reductase) ซึ่งเป็นขั้นตอนของปฏิกิริยาที่ต้องใช้พลังงานกระตุ้นสูงที่สุดและเกิดแบบไม่ผันกลับหรืออีกนัยหนึ่งคือ เอนไซม์ HMG CoA reductase เป็นเอนไซม์ที่มีสมบัติเป็น rate limiting step enzyme หลังจากนั้น 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl - CoA จะถูกเปลี่ยนเป็น mevalonate, 3-isopentenyl pyrophosphate, farnesyl pyrophosphate, squalene และลาโนสเตอรอลโดยลาโนสเตอรอลจะถูกเปลี่ยนเป็นคอเลสเตอรอลได้โดยวิถีเมแทบอลิซึม 2 วิธีคือ ผ่าน Bloch pathway ซึ่งลาโนสเตอรอลจะถูกเปลี่ยนเป็น zymosterol, desmosterol และคอเลสเตอรอล และอีกวิธีหนึ่งคือ Kandutsch-Russel pathway ซึ่งลาโนสเตอรอลจะถูกเปลี่ยนเป็นลาโทสเตอรอล, 7-dehydrocholesterol และคอเลสเตอรอลในที่สุด ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 วิธีการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลผ่าน mevalonate pathway, Bloch pathway และ Kandutsch-Russel pathway โดยอะเซทิลโคเอนไซม์เอจะถูกเปลี่ยนเป็น mevalonic acid ซึ่งเป็นต้นตอในการสังเคราะห์ farnesyl pyrophosphate (FPP) ซึ่ง farnesyl pyrophosphate 2 โมเลกุลจะรวมตัวกันได้เป็น squalene และถูกเปลี่ยนเป็น lanosterol โดยเอนไซม์ cyclase ซึ่งในเซลล์ประสาทในขณะที่ยังเจริญไม่เต็มที่จะมีการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลอย่างเพียงพอต่อความต้องการของเซลล์ แต่เมื่อเซลล์เจริญเต็มที่เซลล์ประสาทจะลดอัตราการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลผ่านวิถี Kandutsch-Russel pathway ลง และรับคอเลสเตอรอลที่แอสโทรไซต์สังเคราะห์ผ่านอนุภาคลิโปโปรตีนชนิดที่มี apoE เป็นโมเลกุลสื่อสัญญาณ

การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่เกิดขึ้นในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมจะแปรผันตรงกับปริมาณของATP ภายในเซลล์ (Bjorkhem&Meaney, 2004) หลังจากนั้นคอเลสเตอรอลจะถูกส่งไปที่กอลจิคอมเพล็กซ์(Golgi complex) และเยื่อหุ้มเซลล์อย่างรวดเร็ว ซึ่งกระบวนการขนส่งคอเลสเตอรอลออกจากเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมจะไม่แปรผันตามปริมาณของATP ในเซลล์ นอกจากนี้คอเลสเตอรอลบางส่วนที่เซลล์สังเคราะห์ขึ้นมาจะถูกเก็บเอาไว้ในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมโดยจับกับโปรตีน apoE

เซลล์ประสาทจะสังเคราะห์คอเลสเตอรอลผ่านวิถี Kandutsch-Rusell ในปริมาณที่ไม่เพียงพอต่อความต้องการของเซลล์ในขณะที่เซลล์แอสโตรไซต์จะสังเคราะห์คอเลสเตอรอลผ่านวิถี Bloch เมื่อปริมาณคอเลสเตอรอลในน้ำเลี้ยงประสาทไขสันหลังมีมากเกินไป เซลล์ประสาทจะเก็บสะสมคอเลสเตอรอลส่วนหนึ่งเอาไว้ในเซลล์และขับคอเลสเตอรอลส่วนเกินออกนอกน้ำเลี้ยงระบบประสาทไขสันหลังไปยังกระแสเลือด โดยเปลี่ยนคอเลสเตอรอลให้เป็น 24S-hydroxycholesterol ซึ่งสามารถผ่าน blood brain barrier ได้ นอกจากนี้คอเลสเตอรอลยังถูกส่งออกจากน้ำเลี้ยงระบบประสาทไขสันหลังผ่าน apoA1 โดยคอเลสเตอรอลจะถูกส่งออกจากเซลล์ประสาทด้วยโปรตีน ABCA1, ABCG1 และ ABCG4 ไปยังอนุภาคลิโปโปรตีนที่มี apoA1 เป็นองค์ประกอบจากนั้นจะถูกส่งเข้าสู่กระแสเลือดโดย low-density lipoprotein receptor related protein 1 (LRP1) หรือ scavenger receptor class B1(SR-B1)(Zhang & Liu, 2015)

การควบคุมเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลในสมอง (Regulation of cholesterol metabolism in brain)

สมองมีการควบคุมปริมาณคอเลสเตอรอลอย่างรัดกุมโดยการควบคุมอัตราเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลส่วนใหญ่อะกิดการยับยั้งแบบป้อนกลับ (feedback inhibition) โดยเซลล์แอสโตรไซต์และเซลล์ประสาทเองจะมีโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น transcription factor ของเอนไซม์ในวิถีสังเคราะห์คอเลสเตอรอลเรียกว่า sterol regulatory element binding protein (SRBPs) ซึ่งจะส่งผลต่ออัตราการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล การขับคอเลสเตอรอลออกนอกเซลล์และการขับคอเลสเตอรอลออกจากน้ำหล่อสมองไขสันหลัง เมื่อระดับคอเลสเตอรอลในสมองมีมากเกินไปจะจำกัดเอนไซม์ 24-hydroxylase จะเปลี่ยนคอเลสเตอรอลเป็น 24S-hydroxycholesterol และขับออกนอกน้ำหล่อสมองไขสันหลัง (Bjorkhem&Meanny, 2004)

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า เซลล์ประสาทโตเต็มวัยจะรับคอเลสเตอรอลส่วนใหญ่จากเซลล์เกลียแอสโตรไซต์และโอลิโกเดนโดรไซต์ ทำให้บทบาทการขนส่งคอเลสเตอรอลจากเซลล์เกลียไปยังเซลล์ประสาทมีความสำคัญ นอกจากนี้โปรตีนชนิดอื่นๆ ในระบบประสาทส่วนกลางก็มีบทบาทในการควบคุมเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลด้วย ได้แก่

1. apoE

apoEเป็นโปรตีนขนาด 39 กิโลดาลตัน เป็นโปรตีนที่มีมากที่สุดที่สุดในสมองเมื่อเทียบกับอะโปโปรตีนชนิดอื่นๆ สมองเป็นอวัยวะที่สังเคราะห์ apoEมากเป็นอันดับ 2 รองจากตับซึ่งสังเคราะห์ apoEมากที่สุดในร่างกาย และแอสโตรไซต์เป็นเซลล์ที่สังเคราะห์ apoEมากที่สุดในสมอง รองลงมาคือ โอลิโกเดนโดรไซต์ ไมโครเกลียและอีเพนโดมอลเซลล์ตามลำดับ

ในเซลล์สมองที่เจริญเต็มวัยเมื่อเกิดกระบวนการ remyelinationหรือเกิดการบาดเจ็บของเซลล์ประสาทแอสโตรไซต์จะเพิ่มอัตราการสังเคราะห์ apoEได้มากถึง 150 เท่า(Vance *et al.*, 2005)เพื่อขนส่งคอเลสเตอรอลให้แก่เซลล์

ประสาทเพื่อใช้ซ่อมแซมส่วนที่ได้รับการบาดเจ็บ อนุภาคลิโปโปรตีนที่มี apoE จะมีคอเลสเตอรอลเอสเทอร์อยู่เล็กน้อยและส่วนใหญ่จะประกอบด้วยฟอสโฟลิพิดและคอเลสเตอรอลอิสระ (Vance *et al.*, 2005)

2. โปรตีนขนส่งกลุ่ม ATP-binding cassette (ABC)

โปรตีนขนส่งกลุ่ม ATP-binding cassette เป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการขนส่งคอเลสเตอรอลออกนอกเซลล์ โดยโปรตีนในกลุ่ม ABCA และ ABCG เป็นโปรตีนขนส่งกลุ่ม ABC ที่มีมากที่สุดในสมอง ปริมาณของโปรตีน ABCA และ ABCG จะแปรผันตรงกับปริมาณของ 24S-hydroxycholesterol (Dietschy, 2009)

ABCA1 พบที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทมากกว่าในเยื่อหุ้มเซลล์แอสโตรไซต์ จากการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่า ในหนูเมาส์ที่ไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีน ABCA1 ได้จะทำให้อนุภาคลิโปโปรตีนที่มี apoE เป็นองค์ประกอบมีคอเลสเตอรอลอยู่ น้อยมากและมีขนาดเล็กกว่าปกติ (Dietschy, 2009)

3. โปรตีนกลุ่ม low density lipoprotein receptor

โปรตีนตัวรับกลุ่ม low density lipoprotein ที่พบในเซลล์ของระบบประสาทส่วนกลางได้แก่ LDL receptor, VLDL receptor, apoER2/Lipoprotein related proteins 8 (LRP8), LRP4, LRP, LRP2 (megalin), LRP1B, LRP5/LRP6 และ LRP11 Sortilin-related receptor 1 (SORL1) ซึ่งมีลิแกนด์คือ ลิโปโปรตีนที่มี apoE เป็นองค์ประกอบ (Zhang & Liu, 2015)

โปรตีนตัวรับที่มีมากที่สุดที่เยื่อหุ้มเซลล์ ในระบบประสาทส่วนกลางคือ LDL receptor และ LRP1 โดย LRP1 จะพบที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทส่วน LDL receptor จะพบที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์เกลียมากกว่า ลิโปโปรตีนที่มี apoE เป็นองค์ประกอบจะมีความชอบจับกับ LDL receptor มากกว่า LRP1 ในทางตรงกันข้าม HDL จะจับกับ LRP1 ได้ดีกว่า LDL-receptor (Zhang & Liu, 2015)

4. โปรตีนกลุ่ม Niemann Pick C1 (NPC1) และ Niemann Pick C2 (NPC2)

เมื่อเซลล์ประสาทรับคอเลสเตอรอลจากลิโปโปรตีนโดยวิธี receptor-mediated endocytosis จะเข้าสู่ไลโซโซม การรับคอเลสเตอรอลจากไลโซโซมเข้าสู่เซลล์โดยวิธีดังกล่าว จะต้องอาศัยโปรตีน Niemann-Pick type C1 และ C2 ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งไขมันภายในเซลล์ (intracellular lipid transport) และสามารถพบได้ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ประสาท และเซลล์เกลีย โดย NPC1 เป็นโปรตีนที่มีโครงสร้างทะลุผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งมีบางส่วนของสายโปรตีนจับกับคอเลสเตอรอล ส่วน NPC2 จะมีบริเวณจับกับคอเลสเตอรอลที่ด้านในของโพรงของโครงสร้างโปรตีน ในสัตว์ทดลองที่ไม่สามารถสังเคราะห์ NPC1 ได้จะทำให้เซลล์เพอร์คินจี (Purkinje) ไม่สามารถซ่อมแซมตัวเองได้และเสื่อมลงเมื่อสัตว์ทดลองมีอายุมากขึ้น (Zhang & Liu, 2015) จึงสรุปเบื้องต้นว่า NPC1 มีบทบาทสำคัญต่อการซ่อมแซมเซลล์ประสาท

คอเลสเตอรอลที่เยื่อหุ้มเซลล์ในสมอง (cholesterol in brainmembrane)

เซลล์ประสาทเป็นเซลล์ที่มีความพิเศษตรงที่มีสมบัติ polarized โดยจะมีการส่งสารเคมีหรือสัญญาณประสาทไปในทิศทางเดียวเท่านั้นไม่สามารถส่งย้อนกลับมาได้ ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทจะมีบริเวณจำเพาะที่เรียกว่า แมคโครโดเมน

(macrodomains) ซึ่งเป็นบริเวณที่เยื่อหุ้มเซลล์มีลักษณะพิเศษไม่เหมือนกับเยื่อหุ้มเซลล์บริเวณอื่นเช่น บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ที่มีเยื่อหุ้มไมอิลิน หรือบริเวณparanodal junction และ juxtaparanodes(Aureli *et al.*, 2015)

นอกจากนี้ยังมีบริเวณของเยื่อหุ้มเซลล์ที่มีหน้าที่เฉพาะและเป็นบริเวณที่มีขนาดเล็กซึ่งมีเส้นผ่านศูนย์กลางระดับไมโครเมตรไปจนถึงนาโนเมตรเรียกว่า ไมโครโดเมน (microdomain) หรือนาโนโดเมน(nanodomain)ซึ่งมักประกอบด้วย glycoposphatidylinositol (GPI)-anchored proteins, sphingomyelin, monosialoganglioside GM1 และคอเลสเตอรอล (Aureli *et al.*, 2015) ซึ่งส่วนใหญ่กลุ่มของลิพิดดังกล่าวจะมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 20 นาโนเมตร นอกจากนี้ ไมโครโดเมนยังประกอบด้วยโปรตีนชนิดต่างๆ ที่มีบทบาทสำคัญหลายอย่างซึ่งในที่นี้จะขอล่าถึงเพียงบทบาทของคอเลสเตอรอลเท่านั้น

ลิพิดที่เป็นองค์ประกอบหลักของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท (บริเวณส่วนเนื้อเทา) ได้แก่ แองกลิโอไซด์โดยเซลล์สมอง บริเวณต่างๆ จะมีปริมาณของแองกลิโอไซด์และชนิดแตกต่างกันออกไป บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนที่ล้อมไปด้วยเยื่อหุ้มไมอิลิน และโอลิโกเดนโดรไซต์จะมีลิพิดกลุ่ม กาแลกโตลิพิด (galactolipids) เป็นองค์ประกอบหลัก เช่น galactosylceramide และ galactosylsulfatide ในขณะที่เยื่อหุ้มเซลล์แอสโทรไซต์จะมีสฟิงโกลิพิดอยู่น้อยกว่าเซลล์ชนิดอื่นในสมองโดยลิพิดส่วนใหญ่จะเป็น glycolipid (Aureli *et al.*, 2015)

คอเลสเตอรอลจะพบที่เยื่อหุ้มเซลล์บริเวณด้าน lateral ของเยื่อหุ้มเซลล์มากที่สุด และยังพบว่าคอเลสเตอรอลเป็นองค์ประกอบสำคัญของราฟต์(raft) ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งคอเลสเตอรอลเข้าออกเซลล์ คอเลสเตอรอลที่สมองจะอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์นานประมาณ 5 ปีและถูกเปลี่ยนเป็น 24S-hydroxycholesterol และขับออกจากสมองผ่าน blood brain barrier (Bjorkhem&Meaney, 2004)

การกำจัดคอเลสเตอรอลออกจากสมอง (cholesterol excretion from the brain)

ในแต่ละวันร่างกายจะขับคอเลสเตอรอลออกจากสมองประมาณ 0.09 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน (ประมาณ 6-7 มิลลิกรัมต่อ 24 ชั่วโมง)(Bjorkhem *et al.*, 2009) ซึ่งเป็นปริมาณที่น้อยมากเมื่อเทียบกับอวัยวะอื่นๆ ในร่างกาย โดยการกำจัดคอเลสเตอรอลจากสมองนั้นเป็นการเปลี่ยนคอเลสเตอรอลให้เป็น 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol)

ในเซลล์ประสาทจะมีเอนไซม์ในกลุ่ม ไฮโดรโคโรม P450 ชนิด CYP46A1 เปลี่ยนคอเลสเตอรอลเป็น 24S-hydroxycholesterol จากนั้น 24S-hydroxycholesterolจะถูกขับออกจาก blood brain barrier และถูกส่งไปที่ตับ เซลล์ตับจะเปลี่ยน 24S-hydroxycholesterol ให้เป็นกรดน้ำดีปฐมภูมิ cholic acid และ chenodeoxycholic acid ในขณะที่ 24S-hydroxycholesterol บางส่วนจะรวมตัวกับกรดอะมิโนหรือเปลี่ยนเป็น 24S- และ 27-dihydroxycholesterol แล้วถูกขับออกจากร่างกายไปพร้อมกับน้ำดีดังแสดงในภาพที่ 2

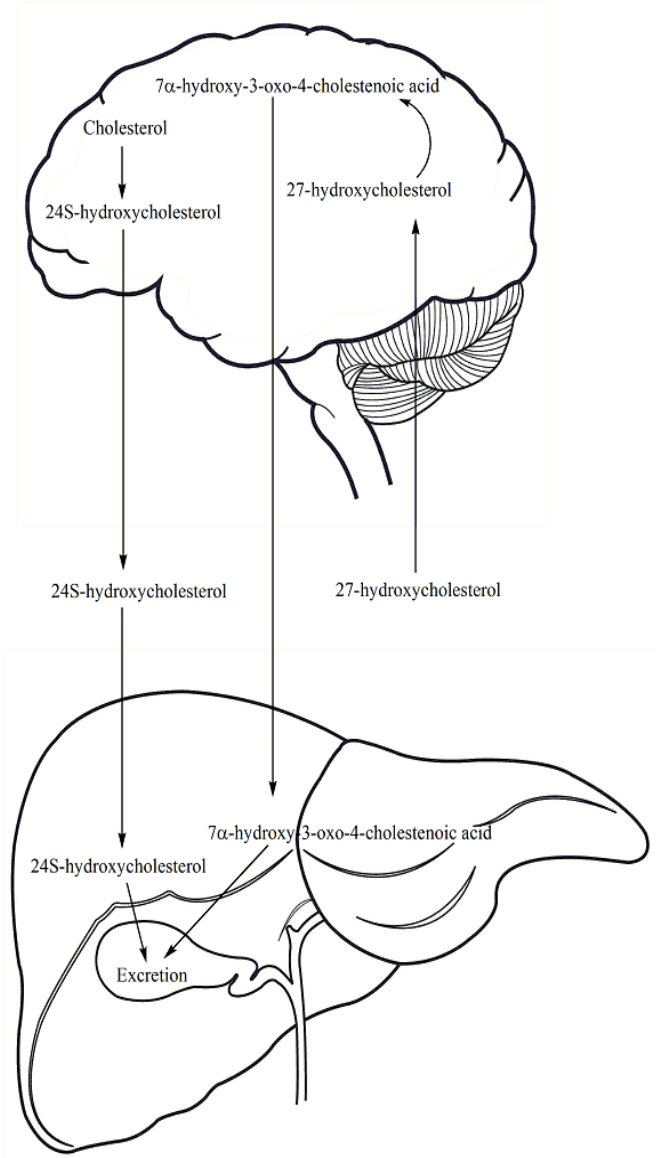
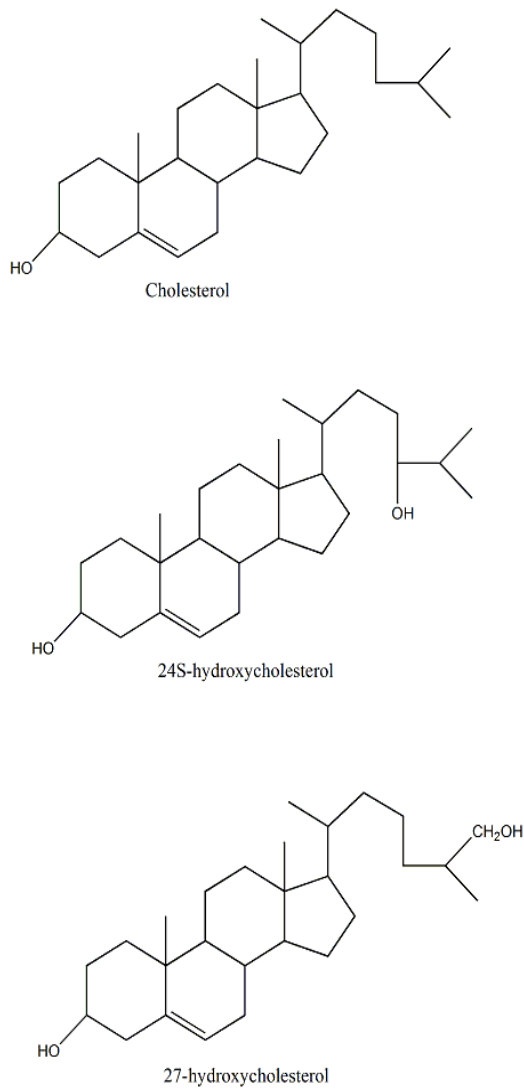
24S-hydroxycholesterol นั้นมีสมบัติชอบน้ำมากกว่าคอเลสเตอรอลทำให้สามารถผ่าน blood brain barrier ได้เร็วกว่าคอเลสเตอรอลโดยเมื่อน้ำอัตราการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในสมองทั้งหมดมาเปรียบเทียบกับอัตราการกำจัดคอเลสเตอรอลในรูปของ 24S-hydroxycholesterol จะพบว่าอัตราการกำจัดคอเลสเตอรอลนั้นมีอัตราที่น้อยกว่าการสังเคราะห์อยู่

ประมาณ 2 ใน 3 ส่วน นอกจากนั้น 24S-hydroxycholesterol ยังเป็นลิแกนด์ของ liver X receptor ซึ่งส่งผลการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่เซลล์แอสโตรไซต์และเซลล์ตับด้วย (Bjorkhem *et al.*, 2006)

เซลล์ที่มีเอนไซม์ CYP46A1 นั้นในร่างกายมีเพียง 2 ชนิดคือ เซลล์ประสาทและเซลล์เรตินา (Hughes *et al.*, 2013) ซึ่งมีเพียงเซลล์ประสาทเท่านั้นที่ขับ 24S-hydroxycholesterol เข้าสู่กระแสเลือดจึงถือได้ว่า 24S-hydroxycholesterol เป็นสารที่สามารถใช้ตรวจสอบกิจกรรมของเซลล์ประสาทได้

ในขณะที่เซลล์ประสาทกำจัดคอเลสเตอรอลออกไปโดยเปลี่ยนเป็น 24S-hydroxycholesterol เซลล์ชนิดอื่นๆ ก็สามารถสังเคราะห์ออกซีสเตอรอลและกำจัดออกจากเซลล์ได้เช่นเดียวกัน แต่กำจัดในรูป 27-hydroxycholesterol โดยในเซลล์ต่างๆ จะมีเอนไซม์ CYP27A1 เปลี่ยนคอเลสเตอรอลให้อยู่ในรูป 27-hydroxycholesterol และขับออกสู่กระแสเลือด ในคนปกติการขับ 27-hydroxycholesterol ออกจากเซลล์ต่างๆ จะอยู่ในระดับประมาณ 5 มิลลิกรัมต่อวัน (Bjorkhem *et al.*, 2009) ซึ่ง 27-hydroxycholesterol จะผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมองและถูกเปลี่ยนเป็น 7 α -hydroxy-3-oxo-4-cholestanic acid (7 α -OH-3=O-4-acid) อย่างรวดเร็วและถูกขับออกจากสมองไปยังตับ ซึ่งตับจะกำจัด 7 α -hydroxy-3-oxo-4-cholestanic acid อย่างรวดเร็ว ดังนั้นปริมาณของ 27-hydroxycholesterol จึงสามารถใช้อ้างอิงความผิดปกติของ blood brain barrier ได้ โดยเมื่อ blood brain barrier เสื่อมลงจะทำให้ 27-hydroxycholesterol เดินทางเข้าสู่สมองมากผิดปกติ

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าออกซีสเตอรอลมีบทบาทสำคัญในการเชื่อมความสัมพันธ์ระหว่างเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลในสมองและในอวัยวะอื่นซึ่งถูกกั้นโดย blood brain barrier อย่างไรก็ตามการที่ออกซีสเตอรอลสามารถผ่าน blood brain barrier ได้นั้นไม่เพียงเพราะออกซีสเตอรอลมีสมบัติมีขั้วมากกว่าคอเลสเตอรอลเท่านั้น แต่ยังพบว่าเมื่อออกซีสเตอรอลอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์จะเกิดอันตรกิริยากับฟอสโฟลิพิดทำให้มีพื้นที่ผิวบริเวณนั้นมากขึ้นและง่ายต่อการที่ลิพิดโปรตีนในกระแสเลือดจะรับออกซีสเตอรอลเข้าหรือออก blood brain barrier



a)

b)

ภาพที่ 2 โครงสร้างของคอเลสเตอรอล (a) เปรียบเทียบกับ 24S-hydroxycholesterol และ 27-hydroxycholesterol และ (b) เมแทบอลิซึมของ 24S-hydroxycholesterol และ 27-hydroxycholesterol เซลล์ประสาทจะเปลี่ยนคอเลสเตอรอลเป็น 24S-hydroxycholesterol โดยเอนไซม์กลุ่ม monooxygenase ชนิด cholesterol 24-hydroxylase ซึ่งจะเดินทางออกจาก blood brain barrier เข้าสู่กระแสเลือดเพื่อขับออกจากร่างกายไปพร้อมกับน้ำดี ในขณะที่เซลล์ต่างๆ ในร่างกายจะเปลี่ยนคอเลสเตอรอลเป็น 27-hydroxycholesterol โดยเอนไซม์ Cytochrome P450 27A1 (CYP27A1) ซึ่งจะเดินทางผ่าน blood brain barrier เข้าไปในเซลล์สมองและจะถูกเอนไซม์ CYP7B1 เปลี่ยนเป็น 7 α -hydroxy-3-oxo-4-cholestenoic acid

สรุป

แม้ว่าในปัจจุบันข้อมูลของเมแทบอลิซึมในสมองจะมีรายงานออกมามาก และพบว่าเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลในสมองนั้นมีความสัมพันธ์ต่อโรคหลายโรค เช่น Niemann-Pick disease type C เกิดจากการกลายพันธุ์ของ NPC1 และ NPC2 และโรคอัลไซเมอร์ (Allinquant *et al.*, 2014) เกิดจากโปรตีน apoE4 นอกจากนี้ในยังพบความสัมพันธ์ของเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลในสมองและในส่วนอื่นๆ ของร่างกาย ทำให้เกิดการเชื่อมโยงความรู้เพื่อใช้อธิบายพยาธิกำเนิดของโรคต่างๆ ถึงแม้ว่าวิถีควบคุมเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลในสมองนั้นยังมีรายงานออกมาไม่ครบถ้วนพอที่จะสามารถทราบกลไกการควบคุมเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลที่มีผลต่อการทำงานของสมองและกิจกรรมของเซลล์ในสมองได้ทั้งหมด แต่ก็มียารายงานการวิจัยออกมาอย่างต่อเนื่องเพื่อเป็นแนวทางในการรักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลในสมองต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Allinquant, B., Clamaginrand, C., & Potier, M. C. (2014). Role of cholesterol metabolism in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Current Opinion in Clinical nutrition and metabolic care*, 17(4), 319-323.
- Aureli, M., Grassi, S., Prioni, S., Sonnino, S., & Prinetti, A. (2015). Lipid membrane domains in the brain. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1851(8), 1006-1016.
- Bjorkhem, I., Cedazo-Minguez, A., Leoni, V., & Meaney, S. (2009). Oxysterol and neurodegenerative disease - - a review. *Molecular Aspects of Medicine*, 30(3), 171-179.
- Bjorkhem, I. & Diczfalusy, U. (2015). Oxysterols, Friends, Foes, or Just fellow passengers? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22(5), 734-742.
- Bjorkhem, I., Heverin, M., Meaney, S., & Diczflusy, U. (2006). Oxysterols and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 114(1), 43-49.
- Bjorkhem, I., & Meaney, S. (2004). Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 24(5), 806-815.
- Dietschy, J. M. (2009). Central nervous system: cholesterol turnover, brain development and neurodegeneration. *Biological Chemistry*, 309(4), 287-293.
- Huang, Y., & Mahley, R.W. (2014). Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiology of Disease*, 72(Pt A), 3-12.
- Hughes, T. M., Rosano, C., Evans, R. W., & Kuller, L.H. (2013). Brain cholesterol metabolism, oxysterols, and dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(4), 891-911.

- Kim, J., Basak, J. M., & Holtzman, D. M. (2009). The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*, 63(3), 287-303.
- Silva, T., Teixeira, J., Remiao, F., & Borges, F. (2013). Alzheimer's disease, cholesterol, and statins: The junctions of important metabolic pathways. *Angewandte Chemie International Education*, 52(4), 1110-1121.
- Vance, J.E., Hayashi, H., & Karten, B. (2005). Cholesterol homeostasis in neurons and glial cells. *Seminar in Cell and Developmental Biology*, 16(2), 193-212.
- Zhang, J., & Liu, Q. (2015). Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain. *Protein Cell*, 6(4), 254-264.