

Εισαγωγή
στον Μεταβολισμό
II

Ρύθμιση
&
Μεταβολικά νοσήματα

Σύνοψη: Εισαγωγή στον Μεταβολισμό II

Σχεδιασμός του μεταβολισμού

Ενεργοποιημένοι φορείς

Νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NAD)

Νιασίνη (Βιτ. Β3) - Πελλάγρα

Φλάβινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (FAD)

Ριβοφλαβίνη (Βιτ. Β2)

NADP, Συνένζυμο Α (CoA)

Βασικοί τύποι αντιδράσεων

Ρύθμιση των μεταβολικών πορειών

Ενεργειακό φορτίο

Ρύθμιση μεταβολισμού μέσω κυτταρικής σηματοδότησης – μεταγωγής σήματος

Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G

Υποδοχέας της επινεφρίνης - Τριμερείς G πρωτεΐνες

Αδενυλική κυκλάση – cAMP - Κινάση πρωτεϊνών A

Τερματισμός του σήματος - Φωσφολιπάση C – IP3 – DAG – Ca⁺⁺

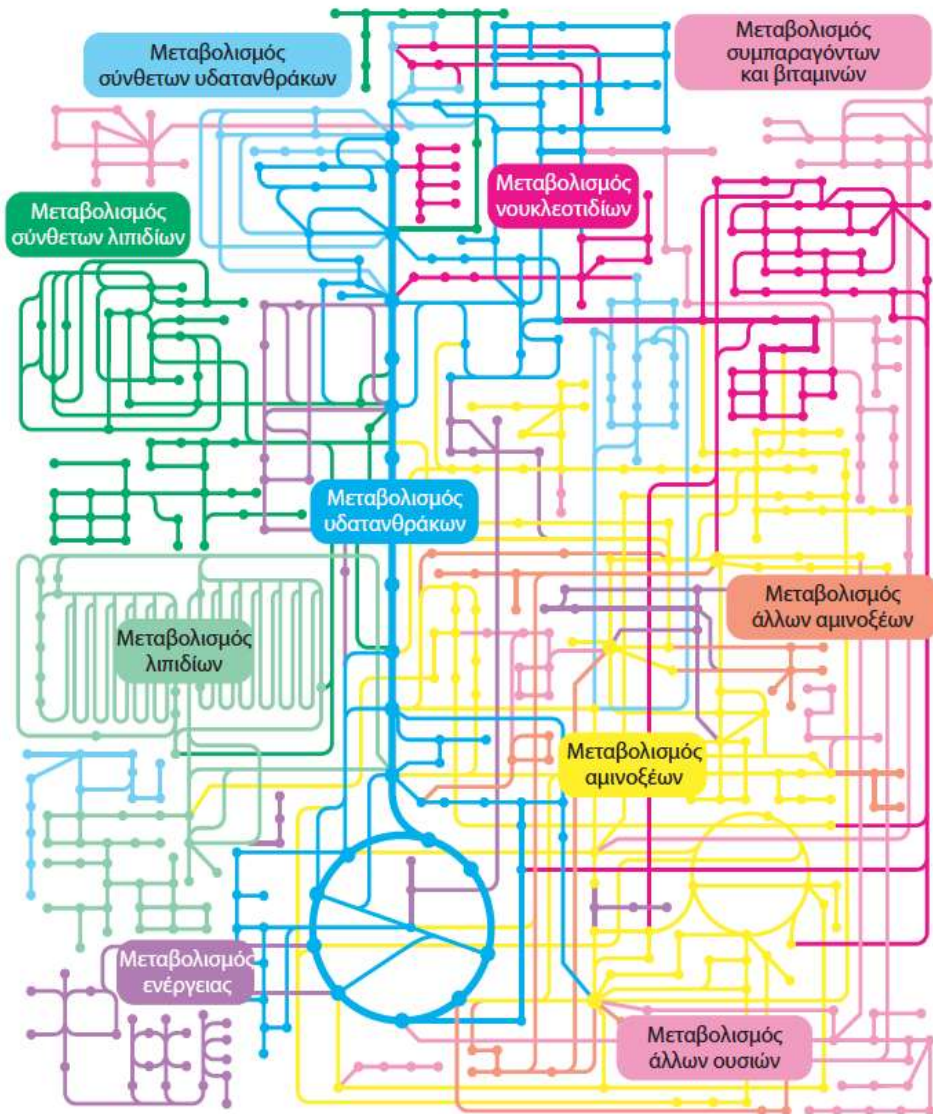
Μεταβολικά νοσήματα

Κατηγορίες

Διάγνωση

Αντιμετώπιση

Μεταβολικές πορείες



Πολλές συζευγμένες,
αλληλοσυνδεόμενες αντιδράσεις!

➤ Λογικός σχεδιασμός (σύζευξη)

➤ Κοινά μοτίβα

✓ Νόμισμα ενέργειας

✓ Επαναλαμβανομένη εμφάνιση λίγων σχετικά (100) ενεργοποιημένων ενδιάμεσων

✓ Μικρός αριθμός ειδών αντιδράσεων

✓ Απλοί μηχανισμοί

✓ Κοινή ρύθμιση

**Επαναλαμβανόμενα μοτίβα του μεταβολισμού:
κοινοί μεταβολίτες, αντιδράσεις και ρυθμιστικά σχήματα**

Ενεργοποιημένοι φορείς

1. Ενεργοποιημένοι φορείς φωσφορικών ομάδων: ATP

**Επαναλαμβανόμενα μοτίβα του μεταβολισμού:
κοινοί μεταβολίτες, αντιδράσεις και ρυθμιστικά σχήματα**

Ενεργοποιημένοι φορείς

1. Ενεργοποιημένοι φορείς φωσφορικών ομάδων: ATP

2. Ενεργοποιημένοι φορείς ηλεκτρονίων για την οξείδωση των καυσίμων

Κατά την οξείδωση τα ηλεκτρόνια δεν μεταφέρονται κατ'ευθείαν στο O_2 αλλά σε ειδικούς φορείς: νουκλεοτίδια πυριδίνης ή φλαβίνες (οξειδοαναγωγικά συνένζυμα)

Επαναλαμβανόμενα μοτίβα του μεταβολισμού: κοινοί μεταβολίτες, αντιδράσεις και ρυθμιστικά σχήματα

Ενεργοποιημένοι φορείς

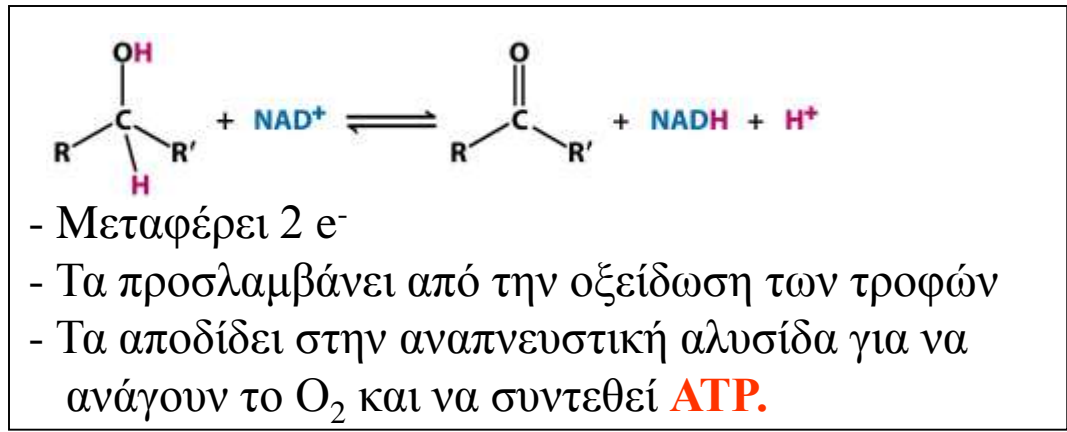
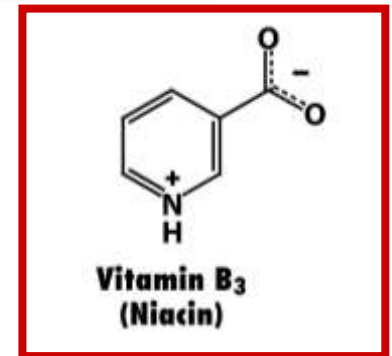
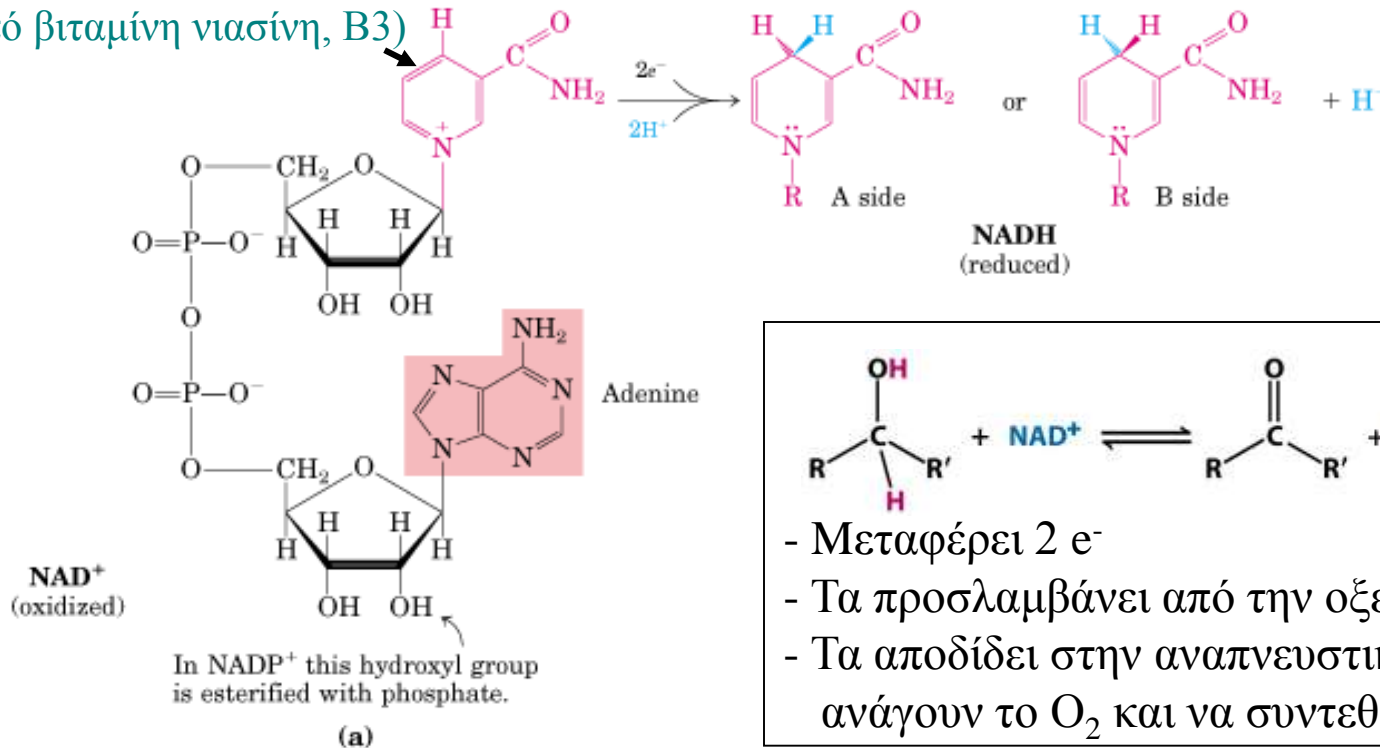
1. Ενεργοποιημένοι φορείς φωσφορικών ομάδων: ATP

2. Ενεργοποιημένοι φορείς ηλεκτρονίων για την οξείδωση των καυσίμων

Κατά την οξείδωση τα ηλεκτρόνια δεν μεταφέρονται κατ'ευθείαν στο O_2 αλλά σε ειδικούς φορείς: νουκλεοτίδια πυριδίνης ή φλαβίνες (οξειδοαναγωγικά συνένζυμα)

NAD⁺ (NAD⁺ → NADH) Νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο

Δακτύλιος νικοτιναμιδίου
(από βιταμίνη νιασίνη, B3)

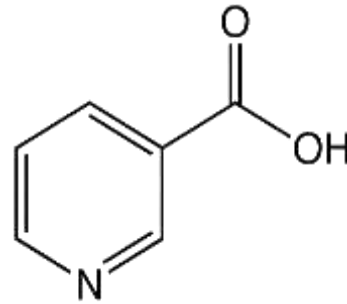


Η βιταμίνη (B3) νιασίνη (nicotinic acid + vitamin)

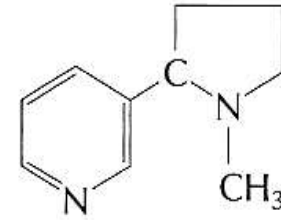
Αδυναμία του ανθρώπου να συνθέσει επαρκείς ποσότητες νιασίνης, ιδιαίτερα με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε τρυπτοφάνη (π.χ. καλαμπόκι)

Ανεπάρκεια νιασίνης προκαλεί πελλάγρα
(pellagra = σκληρό δέρμα)
με συμπτώματα δερματίτιδας, διάρροιας και άνοιας (3 d)

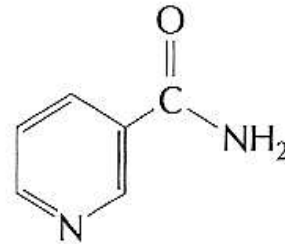
Η πελλάγρα εξακολουθεί να προσβάλλει τους αλκοολικούς και ορισμένους πτωχούς πληθυσμούς



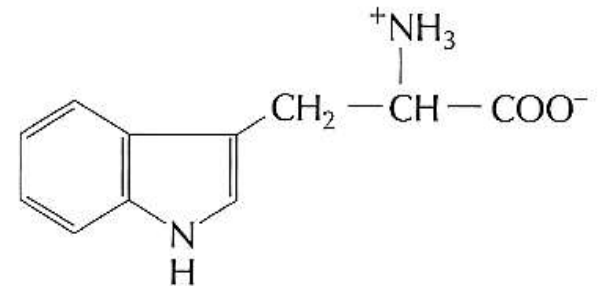
Νιασίνη
(νικοτινικό οξύ)



Νικοτίνη



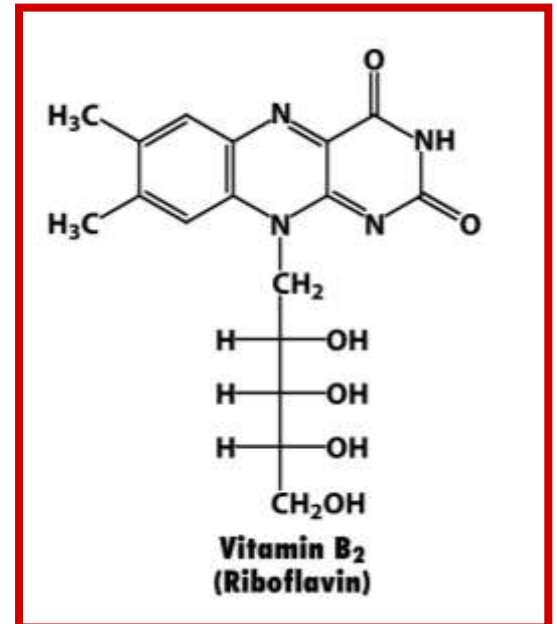
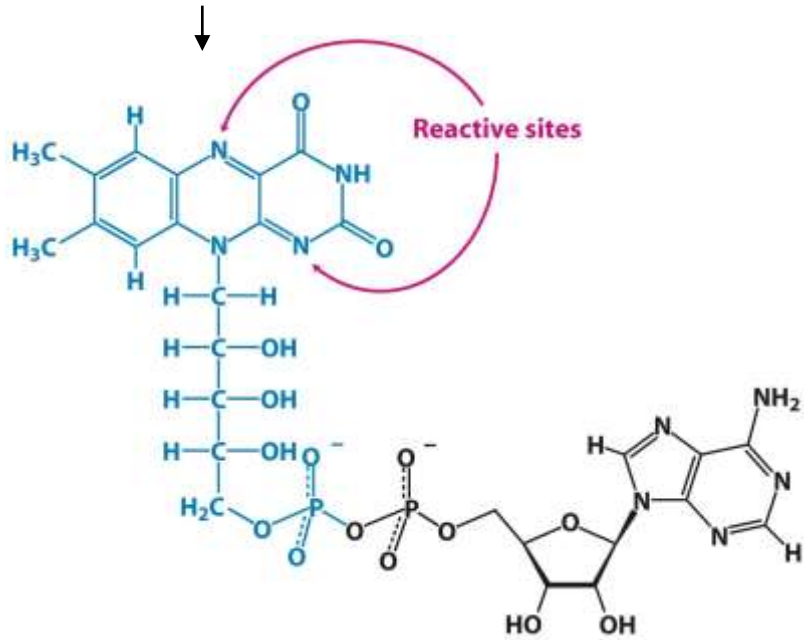
Νικοτιναμίδιο



Τρυπτοφάνη

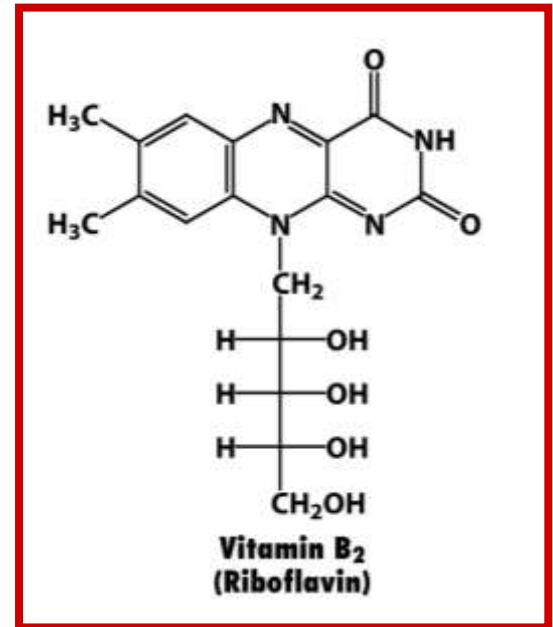
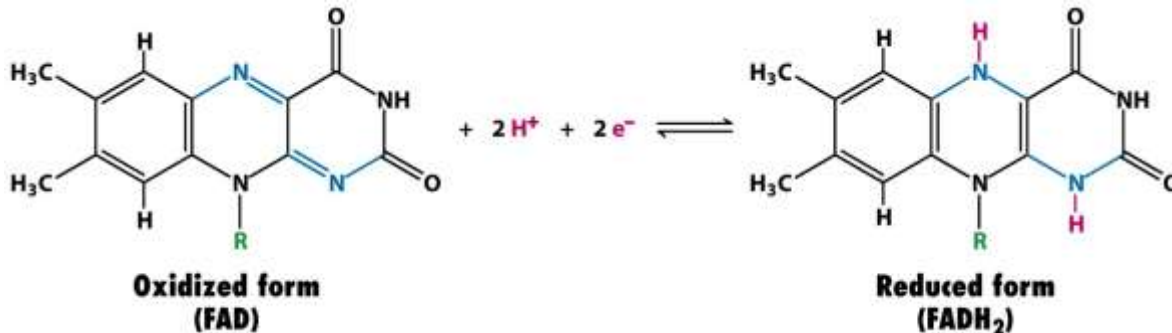
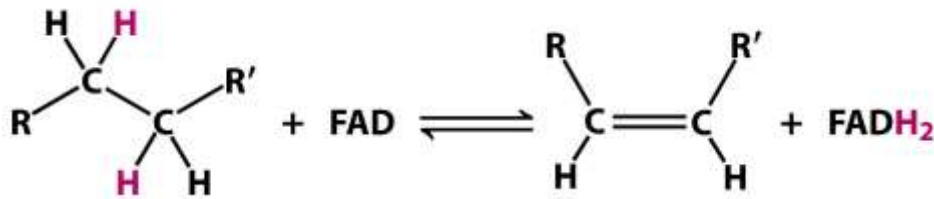
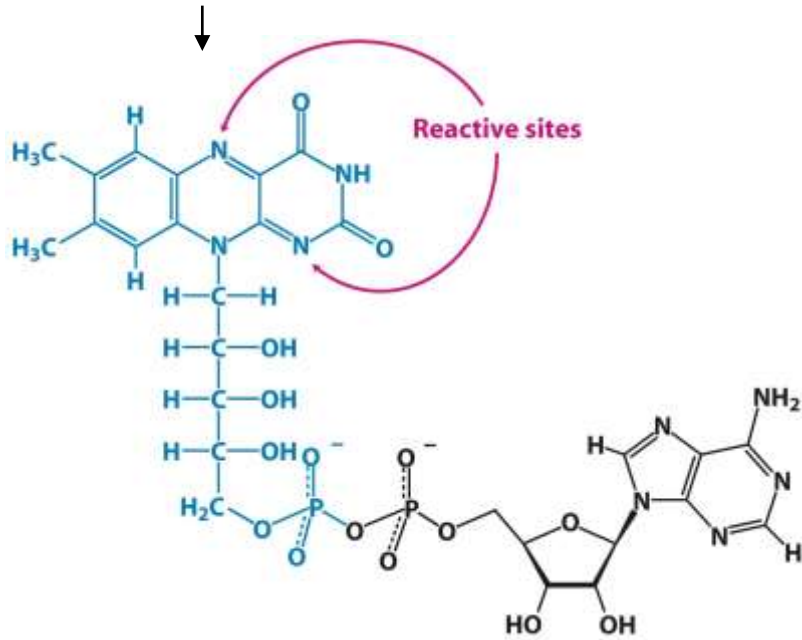
FAD (FAD \rightarrow FADH₂) Φλάβινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο

Δακτύλιος ισοαλλοξαζίνης (από βιτ. Ριβοφλαβίνη, B2)



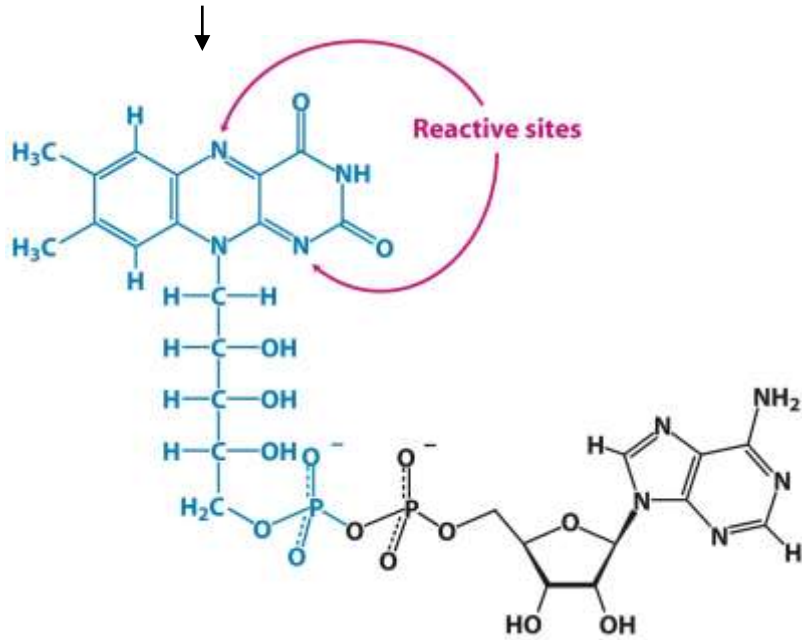
FAD (FAD \rightarrow FADH₂) Φλάβινο-αδενο-δινουκλεοτίδιο

Δακτύλιος ισοαλλοξαζίνης (από βιτ. Ριβοφλαβίνη, B2)

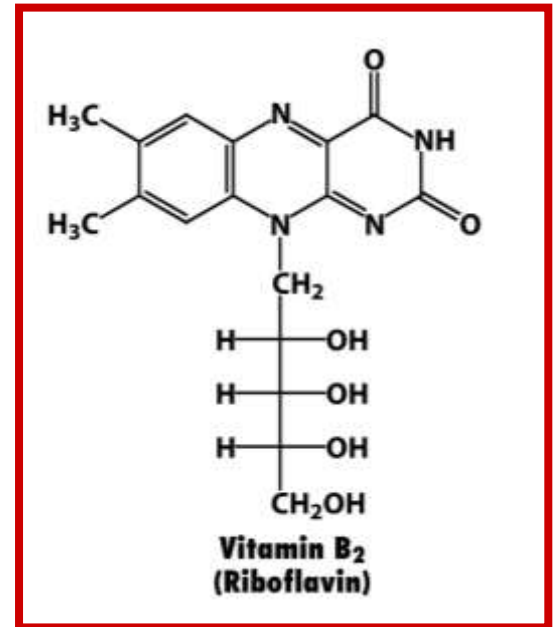
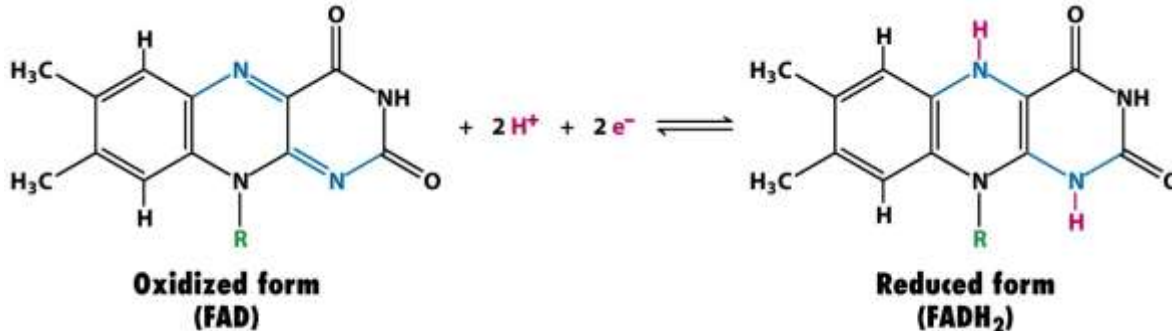
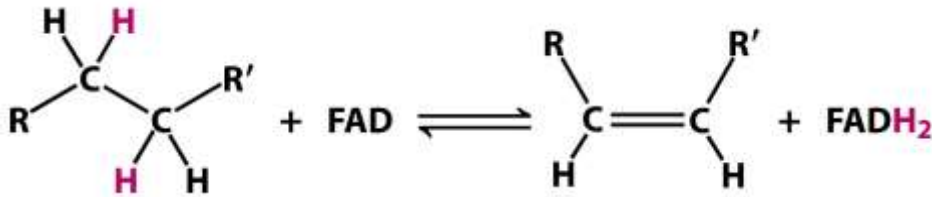


FAD (FAD → FADH₂) Φλάβινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο

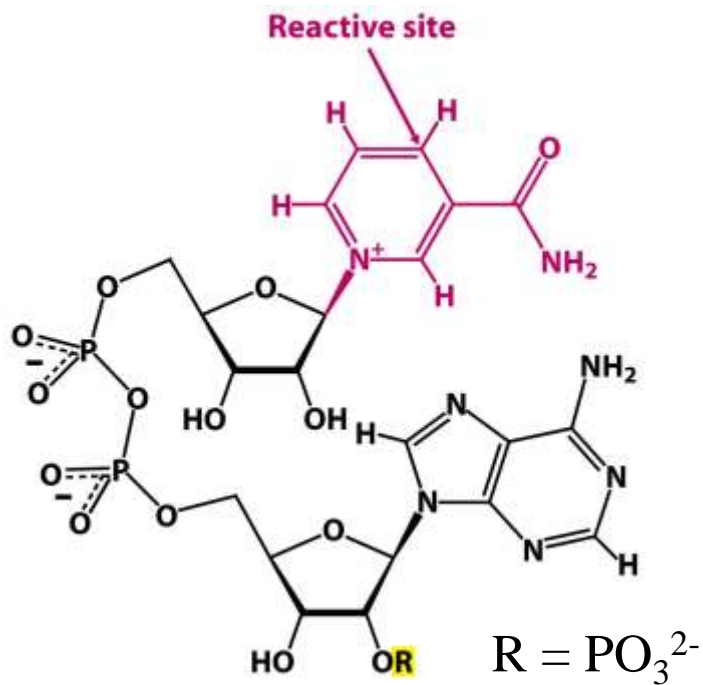
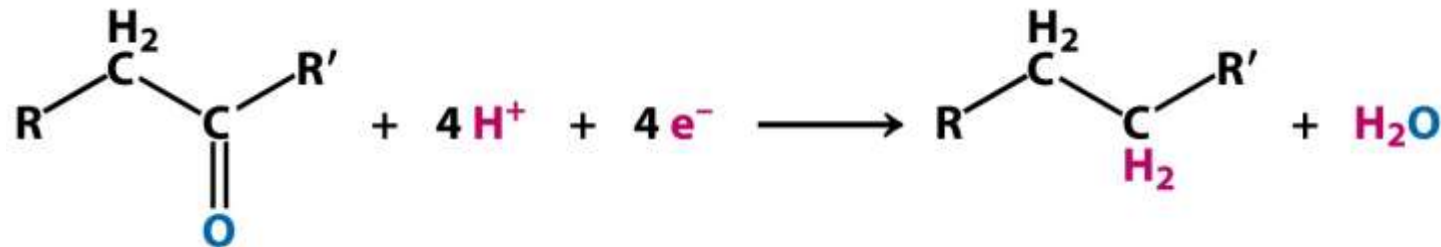
Δακτύλιος ισοαλλοξαζίνης (από βιτ. Ριβοφλαβίνη, B2)



- Μεταφέρει 2 e⁻
- Τα προσλαμβάνει από την οξείδωση των τροφών
- Τα αποδίδει στην αναπνευστική αλυσίδα για να ανάγουν το O₂ και να συντεθεί **ATP**.
- Αντίθετα από το NAD, είναι ισχυρά συνδεδεμένο με το ένζυμο, ομοιοπολικά ή μη (Φλαβοπρωτεΐνες)



3. Ενεργοποιημένοι φορείς ηλεκτρονίων για την αναγωγική βιοσύνθεση: NADPH



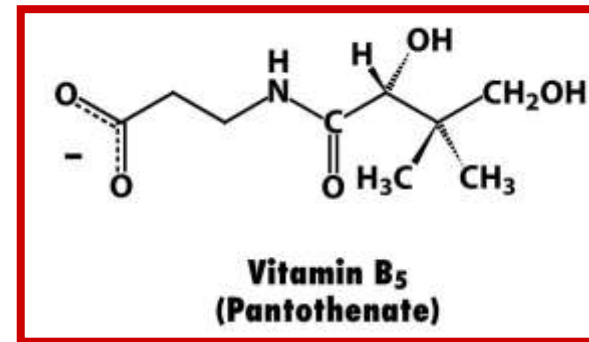
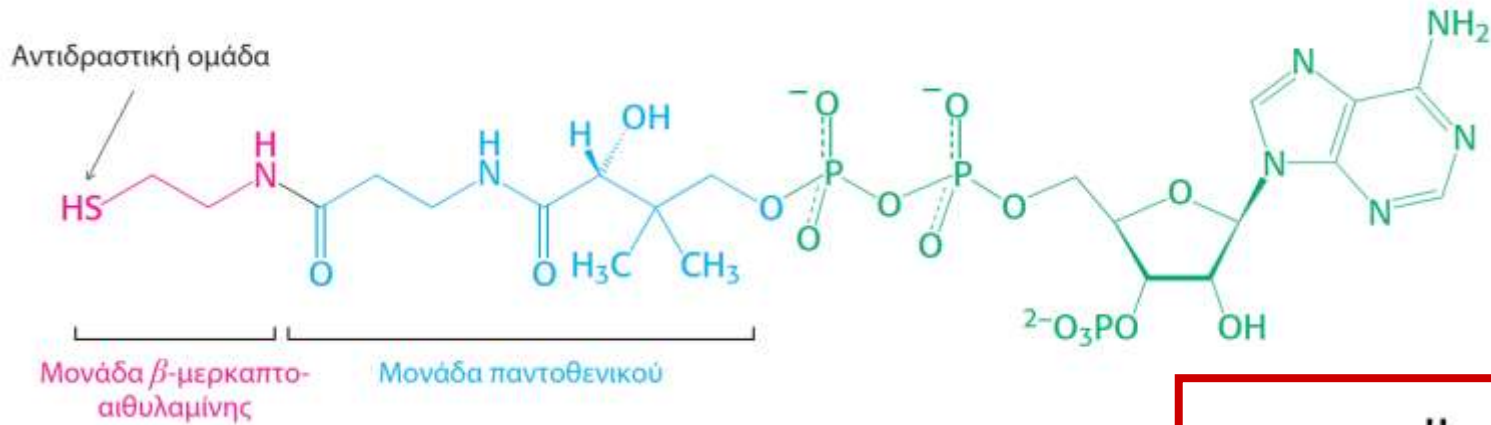
NADP⁺

(φωσφορικό στο OH του C2 της ριβόζης)

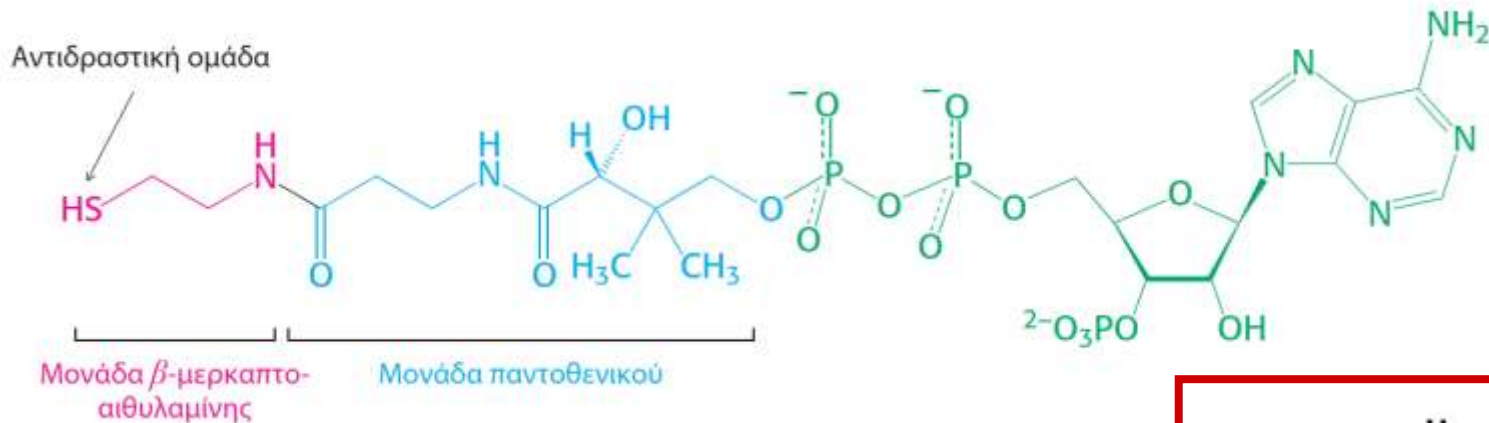
Μεταφέρει 2 e⁻ υψηλής ενέργειας
Τα προσλαμβάνει από την οξείδωση των τροφών σε ειδικές μεταβολικές πορείες
Τα αποδίδει **για βιοσυνθέσεις**

**Το NADPH χρησιμοποιείται αποκλειστικά για την αναγωγική βιοσύνθεση
ενώ το NADH χρησιμοποιείται πρωταρχικά για την παραγωγή ATP**

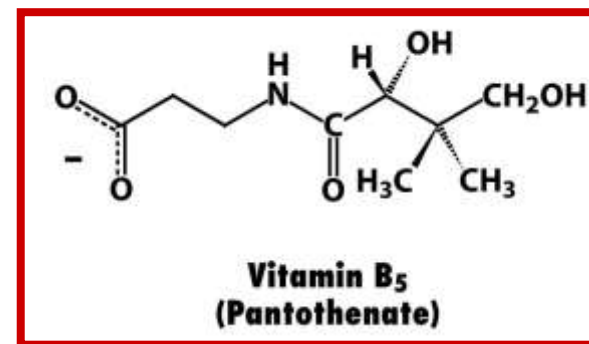
4. Ενεργοποιημένοι φορείς μορίων δύο ανθράκων: το συνένζυμο A (CoA)



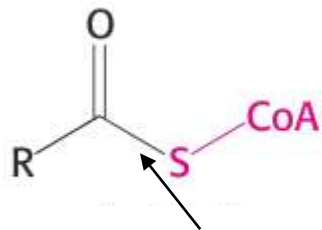
4. Ενεργοποιημένοι φορείς μορίων δύο ανθράκων: το συνένζυμο A (CoA)



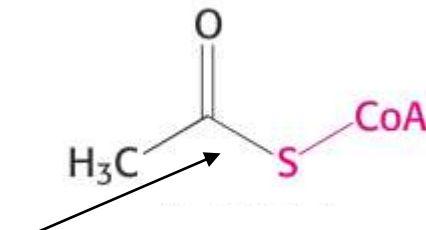
Οι ανθρακούχες ενώσεις καταλήγουν κατά την οξείδωσή τους σε ακετυλομάδες, που μεταφέρονται από το CoA σε μορφή **ακετυλο-συνενζυμου A: CH₃CO-CoA**



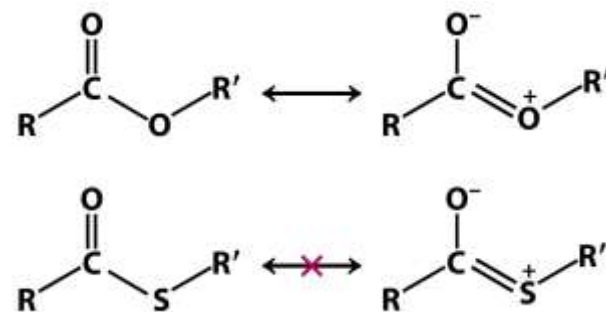
Άκυλο-CoA



Ακέτυλο-CoA



Θειεστερικός δεσμός υψηλής ενέργειας



Το ακέτυλο-CoA έχει υψηλό δυναμικό μεταφοράς ακετυλικής ομάδας

Πίνακας 15.2 Μερικοί ενεργοποιημένοι φορείς στον μεταβολισμό

Μόριο-φορέας στην ενεργοποιημένη μορφή	Μεταφερόμενη ομάδα	Πρόδρομη βιταμίνη
ATP	Φωσφορική	
NADH and NADPH	Ηλεκτρόνια	Νικοτινικό (νιασίνη)
FADH ₂	Ηλεκτρόνια	Ριβοφλαβίνη (βιταμίνη B ₂)
FMNH ₂	Ηλεκτρόνια	Ριβοφλαβίνη (βιταμίνη B ₂)
Συνένζυμο A	Ακυλική	Παντοθενικό
Λιποαμίδιο	Ακυλική	
Πυροφωσφορική θειαμίνη	Αλδεϋδική	Θειαμίνη (βιταμίνη B ₁)
Βιοτίνη	CO ₂	Βιοτίνη
Τετραϋδροφυλλικό	Μονοανθρακικές μονάδες	Φυλλικό
S-Αδενοσυλομεθειονίνη	Μεθυλική	
Ουριδινοδιφωσφορική γλυκόζη	Γλυκόζη	
Κυτιδινοδιφωσφορική διακυλογλυκερόλη	Φωσφατιδική	
Τριφωσφορικοί νουκλεοζίτες	Νουκλεοτίδια	

1. Οι περισσότερες αλλαγές ενεργοποιημένων ομάδων πραγματοποιούνται από από μια μικρή ομάδα φορέων.
2. Παρά τη μεγάλη θερμοδυναμική ώθηση για αντίδραση οι ενεργοποιημένοι φορείς είναι απουσία καταλύτη κινητικά σταθεροί.

Πίνακας 15.3 Οι βιταμίνες Β

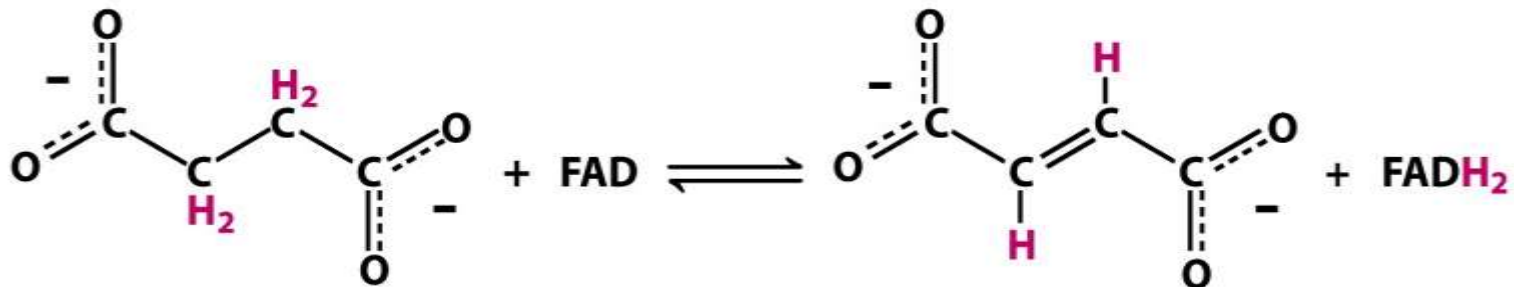
Βιταμίνη	Συνένζυμο	Τυπικός τύπος αντίδρασης	Συνέπειες ανεπάρκειας
Θειαμίνη (B ₁)	Πυροφωσφορική θειαμίνη	Μεταφορά αλδεϋδης	Μπέρι-μπέρι (απώλεια βάρους, καρδιακά προβλήματα, νευρική δυσλειτουργία)
Ριβοφλαβίνη (B ₂)	Φλαβινο-αδενινω-δινουκλεοτίδιο	Οξειδωση-αναγωγή	Χείλωση και γωνιώδης στοματίτιδα, δερματίτιδα
Πυριδοξίνη (B ₆)	Φωσφορική πυριδοξάλη	Μεταφορά ομάδας σε ή από αμινοξέα	Κατάθλιψη, σύγχυση, σπασμοί
Νικοτινικό οξύ (νιασίνη) (B ₃)	Νικοτιναμιδο-αδενινω-δινουκλεοτίδιο	Οξειδωση-αναγωγή	Πελλάγρα (δερματίτιδα, κατάθλιψη, διάρροια)
Παντοθενικό οξύ (B ₅)	Συνένζυμο Α	Μεταφορά ακυλομάδας	Υπέρταση
Βιοτίνη (B ₇)	Προϊόντα προσθήκης βιοτίνης-λυσίνης (βιοκυτίνη)	Καρβοξυλίωση εξαρτώμενη από ATP και μεταφορά καρβοξυλομάδας	Εξάνθημα γύρω από τα φρύδια, μυϊκός πόνος, κάματος (σπάνια)
Φυλλικό οξύ (B ₉)	Τετραϋδροφυλλικό	Μεταφορά μονανθρακικών ενώσεων· σύνθεση θυμιδίνης	Αναιμία, ατέλειες του νευρικού σωλήνα κατά την ανάπτυξη
B ₁₂ Κοβαλαμίνη	5'-Δεοξαδενοσυλοκοβαλαμίνη	Μεταφορά μεθυλομάδων· ενδομοριακές αναδιατάξεις	Αναιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία, μεθυλομηλονική οξέωση

Βασικές αντιδράσεις του μεταβολισμού

Πίνακας 15.5 Τύποι χημικών αντιδράσεων στον μεταβολισμό

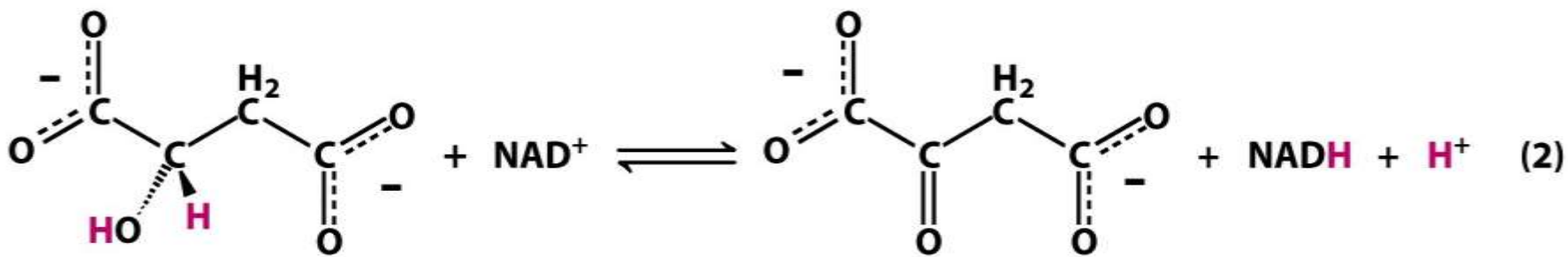
Τύπος αντίδρασης	Περιγραφή
Οξείδωση-αναγωγή	Μεταφορά ηλεκτρονίων
Σύνδεση που χρειάζεται διάσπαση της ATP	Σχηματισμός ομοιοπολικών δεσμών (δεσμοί άνθρακα-άνθρακα)
Ισομερείωση	Αναδιατάξεις ατόμων για να σχηματίσουν ισομερή
Μεταφορά ομάδας	Μεταφορά μιας λειτουργικής ομάδας από ένα μόριο σε άλλο
Υδρόλυση	Διάσπαση δεσμών με προσθήκη νερού
Προσθήκη ή αφαίρεση λειτουργικών ομάδων	Προσθήκη λειτουργικών ομάδων σε διπλούς δεσμούς ή αφαίρεσή τους για να σχηματιστούν διπλοί δεσμοί

1. Αντιδράσεις οξειδοαναγωγής: Μεταφορά ηλεκτρονίων



Ηλεκτρικό

Φουμαρικό

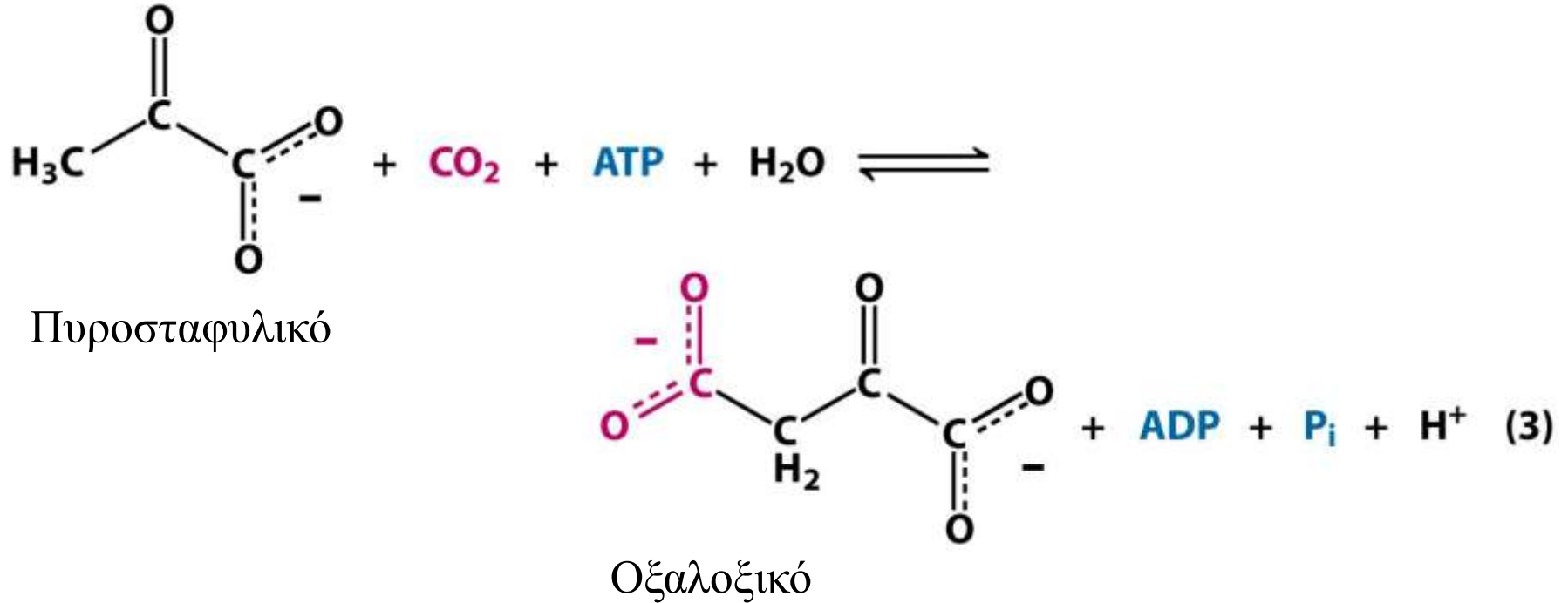


Μηλικό

Οξαλοξικό

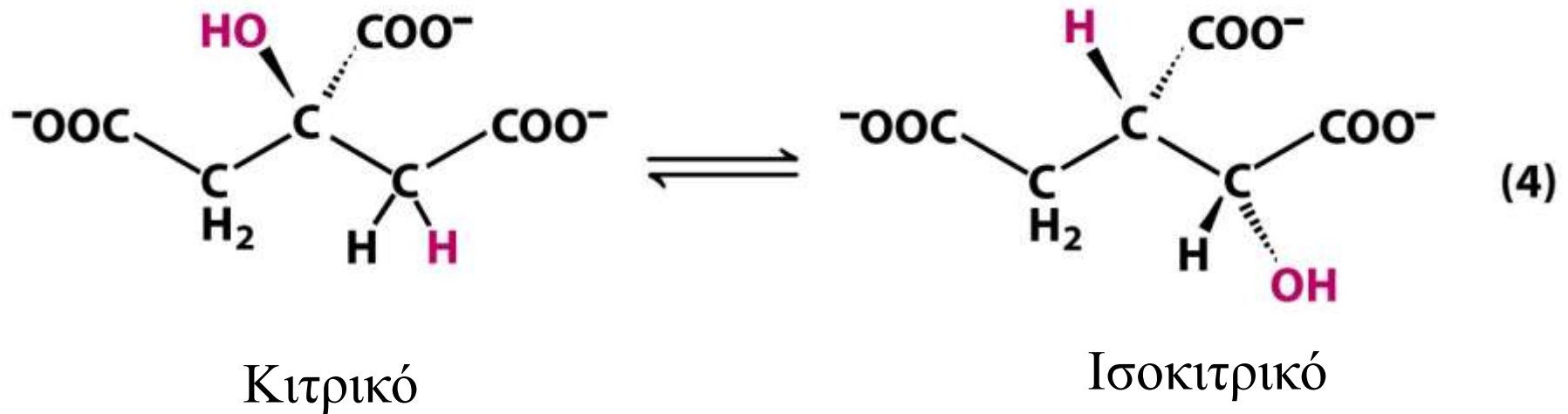
2. Αντιδράσεις σύνδεσης:

σχηματισμός ομοιοπολικών δεσμών με ταυτόχρονη διάσπαση ATP



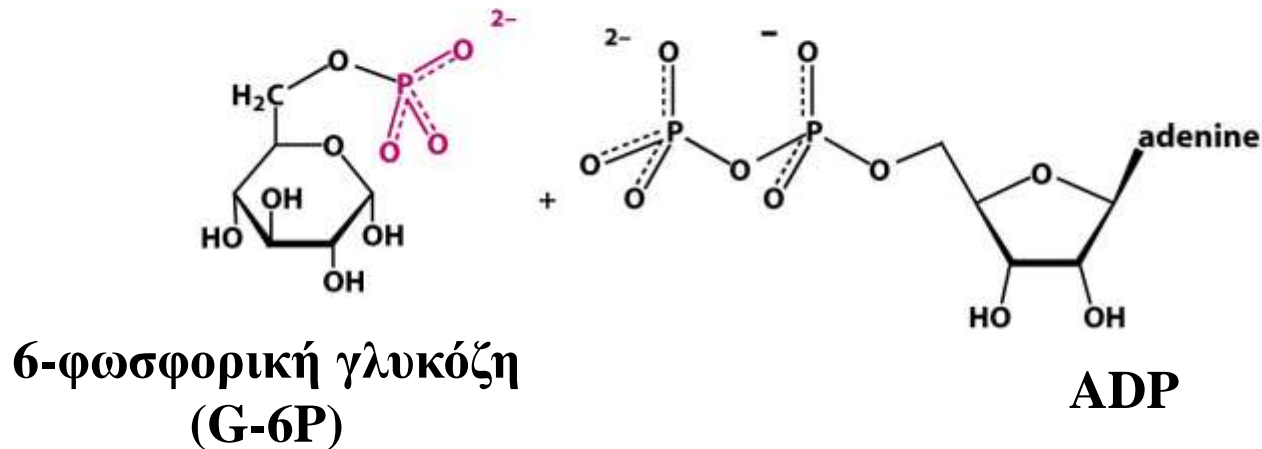
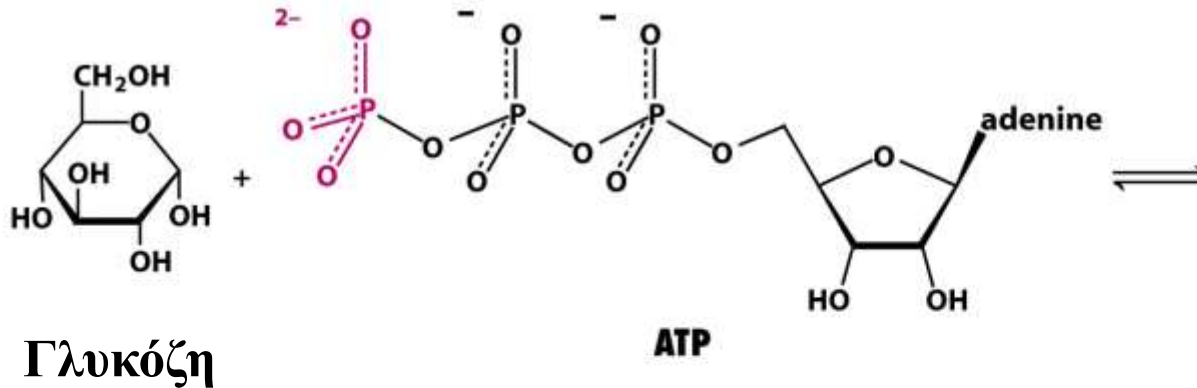
3. Αντιδράσεις ισομερείωσης:

Ανακατατάξεις ατόμων για να σχηματίσουν ισομερή



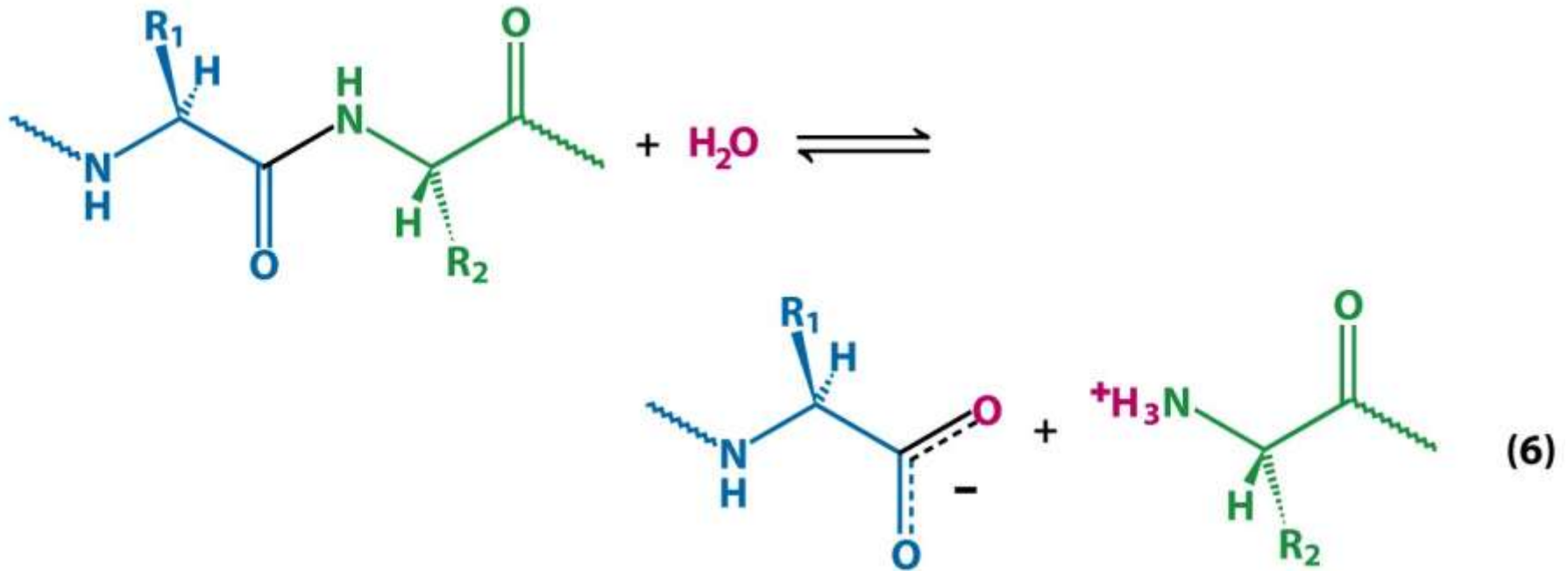
4. Αντιδράσεις μεταφοράς ομάδας:

Μεταφορά μιας λειτουργικής ομάδας από ένα μόριο στο άλλο



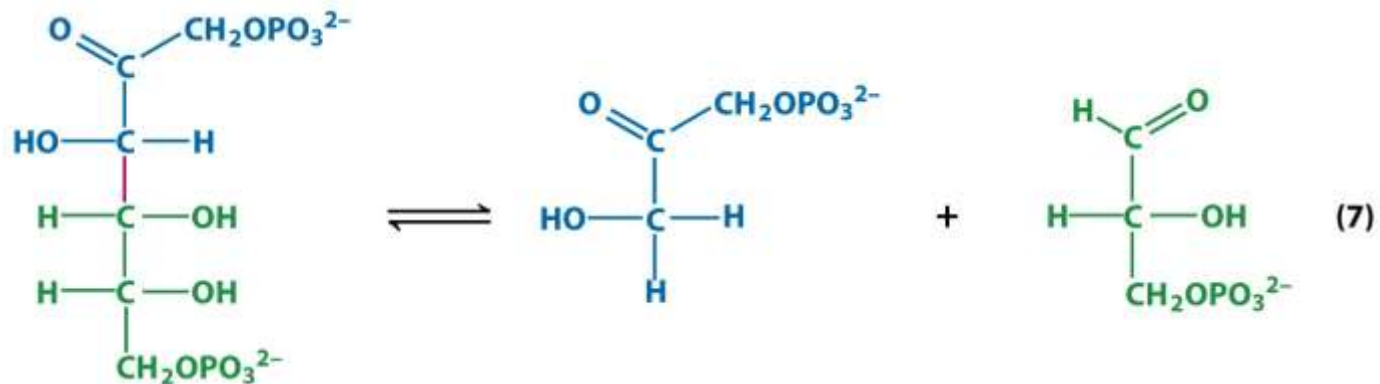
5. Αντιδράσεις υδρόλυσης:

Διάσπαση δεσμών με προσθήκη ύδατος



Υδρόλυση πεπτιδικού δεσμού

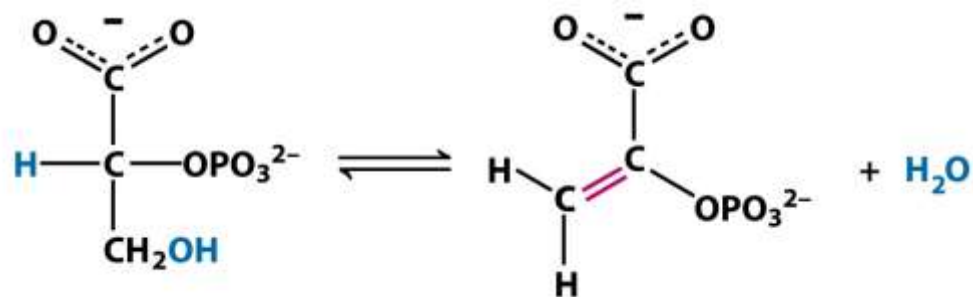
6. Προσθήκη λειτουργικών ομάδων σε διπλούς δεσμούς ή αφαίρεση για τον σχηματισμό διπλών δεσμών



**1,6-Διφωσφορική
φρουκτόζη
(F-1,6-BP)**

**Φωσφορική
διυδροξυακετόνη
(DHAP)**

**3-Φωσφορική
γλυκεραλδεΐδη
(GAP)**

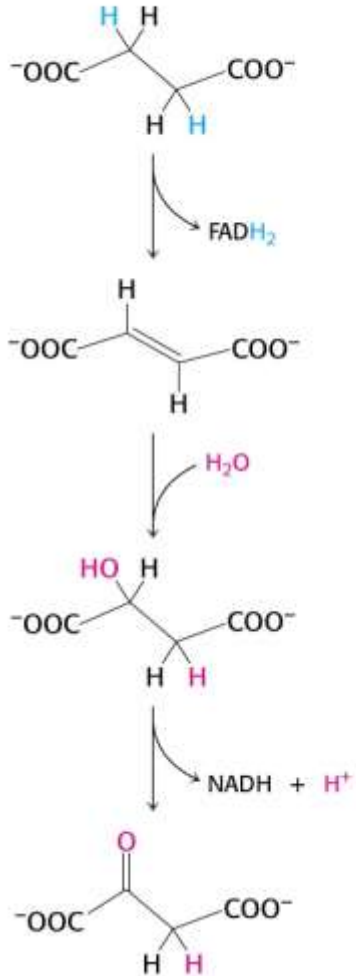


2-Φωσφογλυκερικό

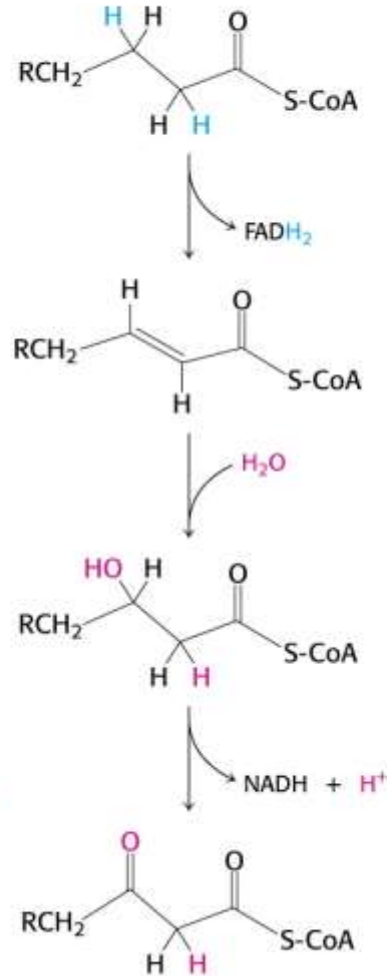
**Φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό
(PEP)**

Μεταβολικά μοτίβα: η ίδια αλληλουχία αντιδράσεων εμφανίζεται σε διαφορετικές μεταβολικές πορείες

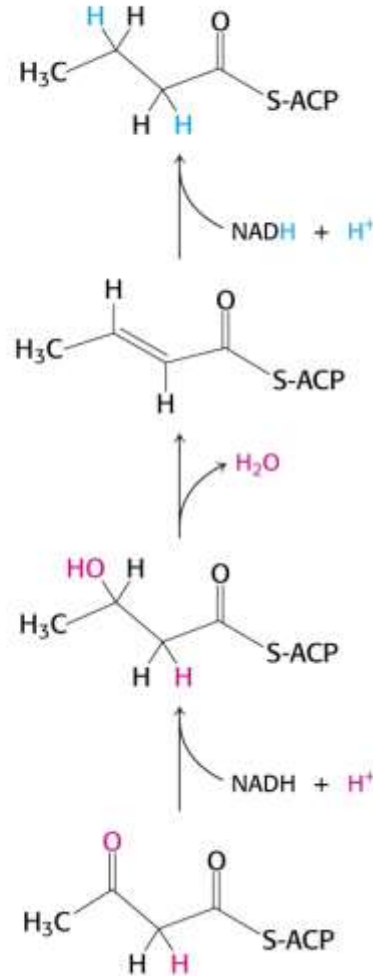
Citric acid cycle



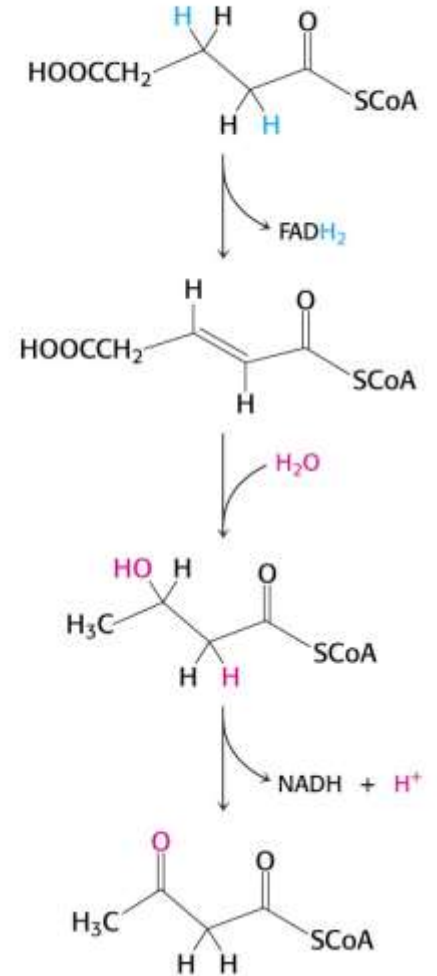
Fatty acid degradation



Fatty acid synthesis



Lysine degradation



Ρύθμιση των μεταβολικών πορειών

1. Ποσότητα ενζύμων

- Σύνθεση (μεταγραφή, μετάφραση)
- Αποικοδόμηση

2. Καταλυτική δραστικότητα ενζύμων

- Αλλοστερικός έλεγχος (π.χ. επανατροφοδοτική αναστολή)
- Ομοιοπολική τροποποίηση

3. Διαθεσιμότητα υποστρωμάτων

- Διαμερισματοποίηση και ροή

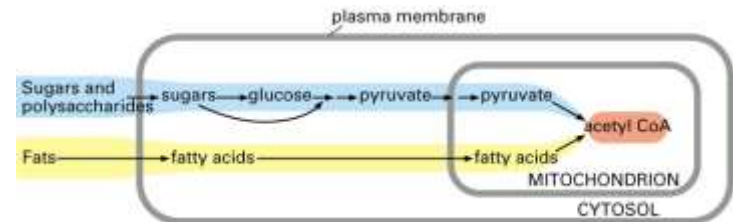


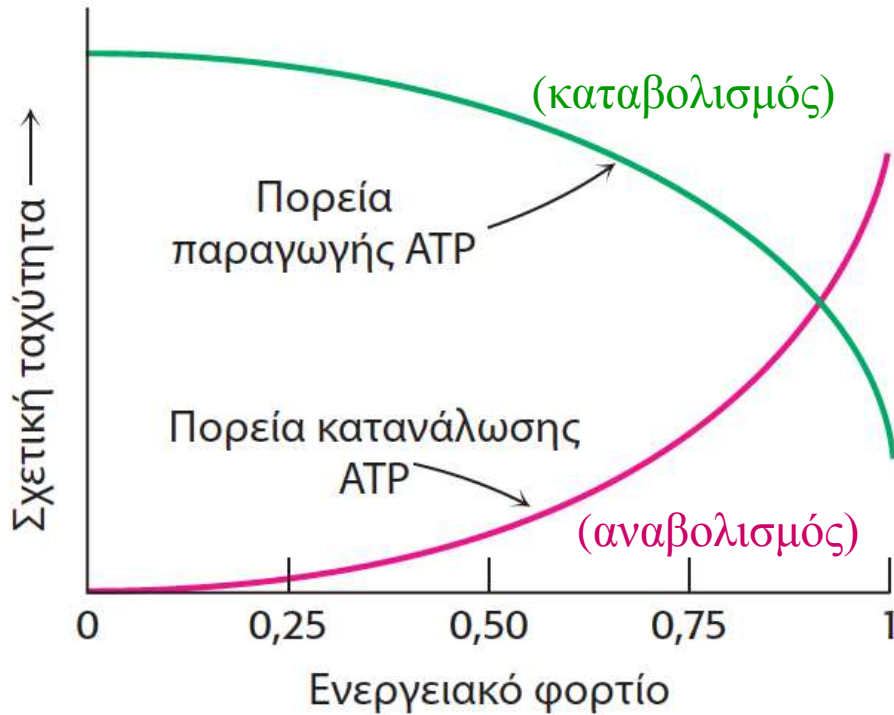
Figure 2-78. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

4. Ενεργειακή κατάσταση του κυττάρου (ενεργειακό φορτίο)

5. Συνολική κατάσταση του οργανισμού: Ορμονική ρύθμιση μέσω κυτταρικής σηματοδότησης (μεταγωγής σήματος)

$$\text{Ενεργειακό φορτίο} = \frac{[\text{ATP}] + 1/2[\text{ADP}]}{[\text{ATP}] + [\text{ADP}] + [\text{AMP}]}$$

ΕΦ = 1 (όλο ATP)
ΕΦ = 0 (όλο AMP)



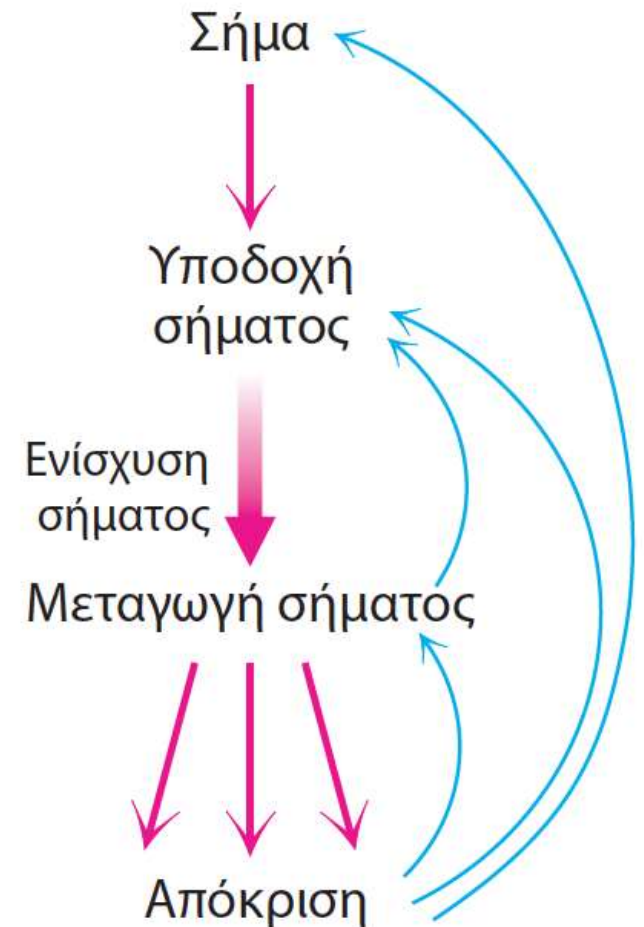
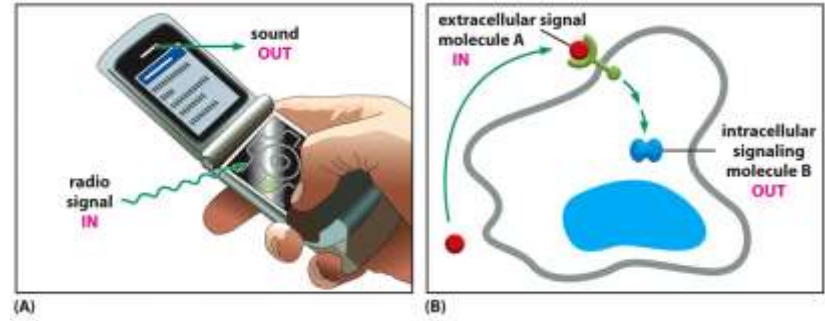
Το ενεργειακό φορτίο του κυττάρου ρυθμίζεται:
0,80 - 0,95

ATP/ADP = 500 μέσα στο κύτταρο

$$\text{Δυναμικό φωσφορυλίωσης} = \frac{[\text{ATP}]}{[\text{ADP}][\text{P}_i]}$$

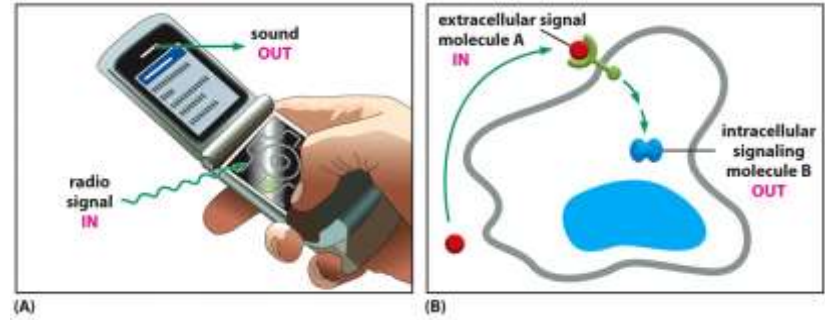
Αρχές μεταγωγής σήματος

Οι βασικές αρχές της μεταγωγής σημάτων επηρεάζουν όλες τις μεταβολικές πορείες

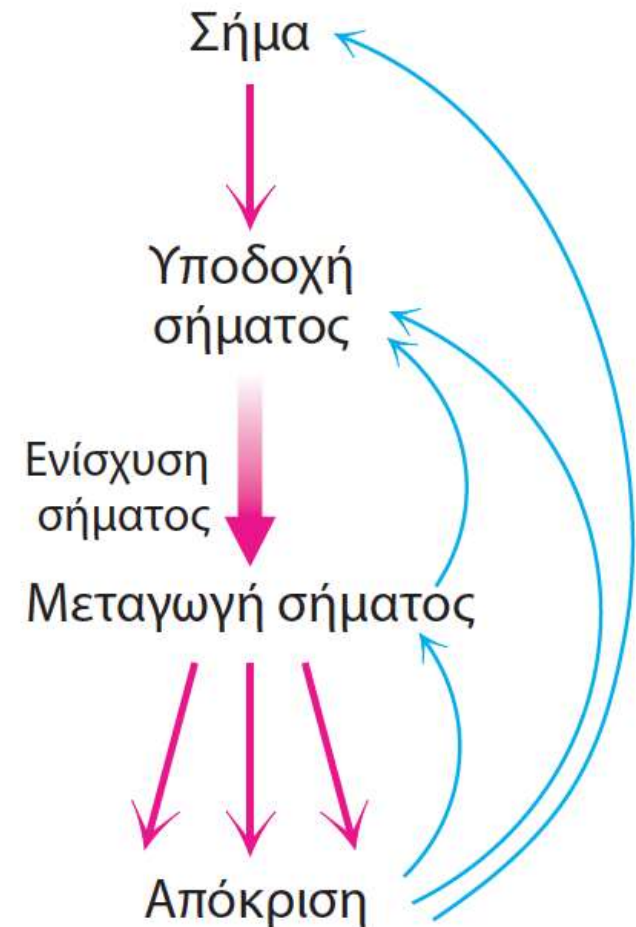


Αρχές μεταγωγής σήματος

Οι βασικές αρχές της μεταγωγής σημάτων επηρεάζουν όλες τις μεταβολικές πορείες

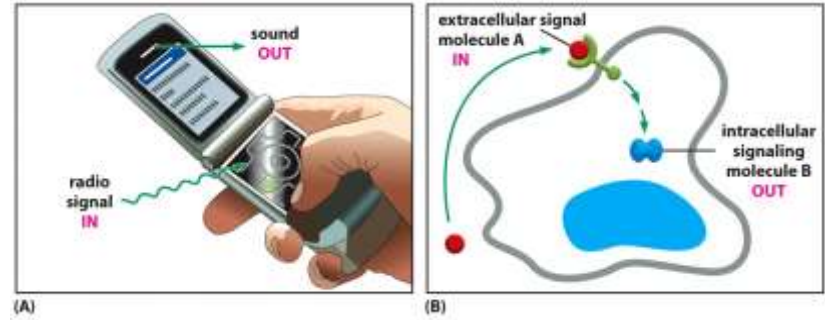


1. Απελευθέρωση του πρώτου αγγελιαφόρου (π.χ. ορμόνης)



Αρχές μεταγωγής σήματος

Οι βασικές αρχές της μεταγωγής σημάτων επηρεάζουν όλες τις μεταβολικές πορείες

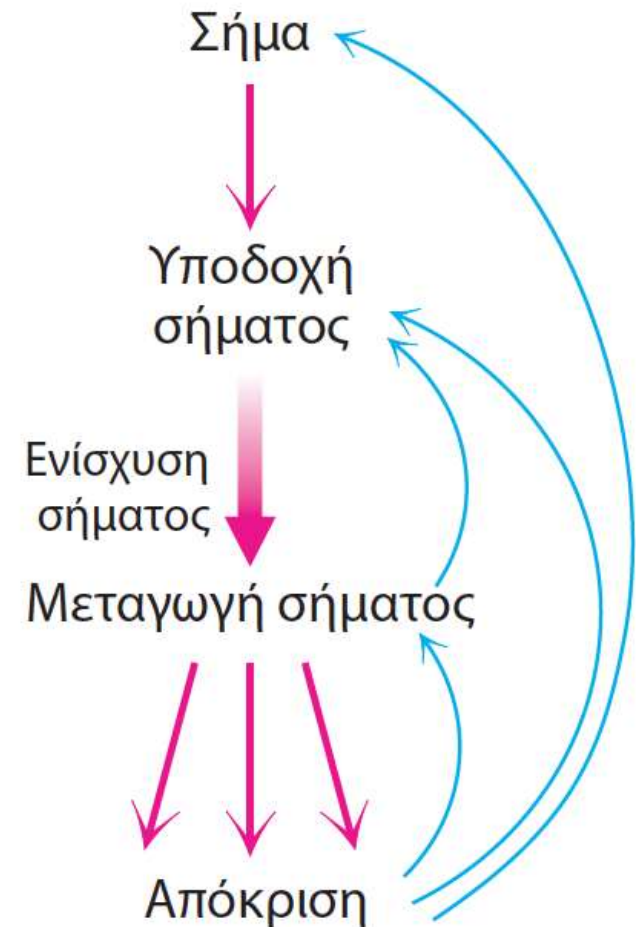


1. Απελευθέρωση του πρώτου αγγελιαφόρου (π.χ. ορμόνης)

2. Υποδοχή του πρώτου αγγελιαφόρου-προσδέματος

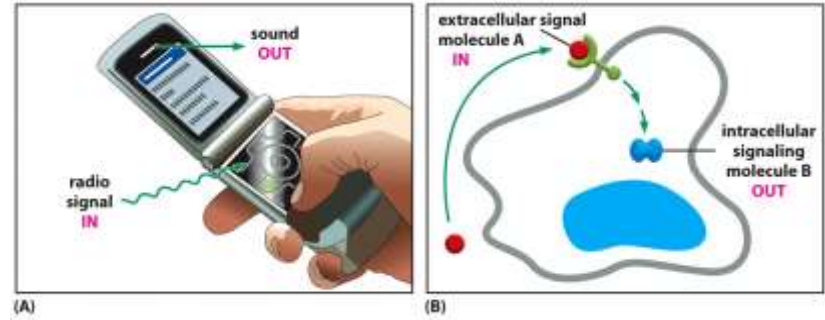
➤ Ενδοκυττάρια υποδοχείς (π.χ. στεροειδών ορμονών)

➤ Υποδοχείς στη κυτταρική μεμβράνη (π.χ. αδρεναλίνης)



Αρχές μεταγωγής σήματος

Οι βασικές αρχές της μεταγωγής σημάτων επηρεάζουν όλες τις μεταβολικές πορείες



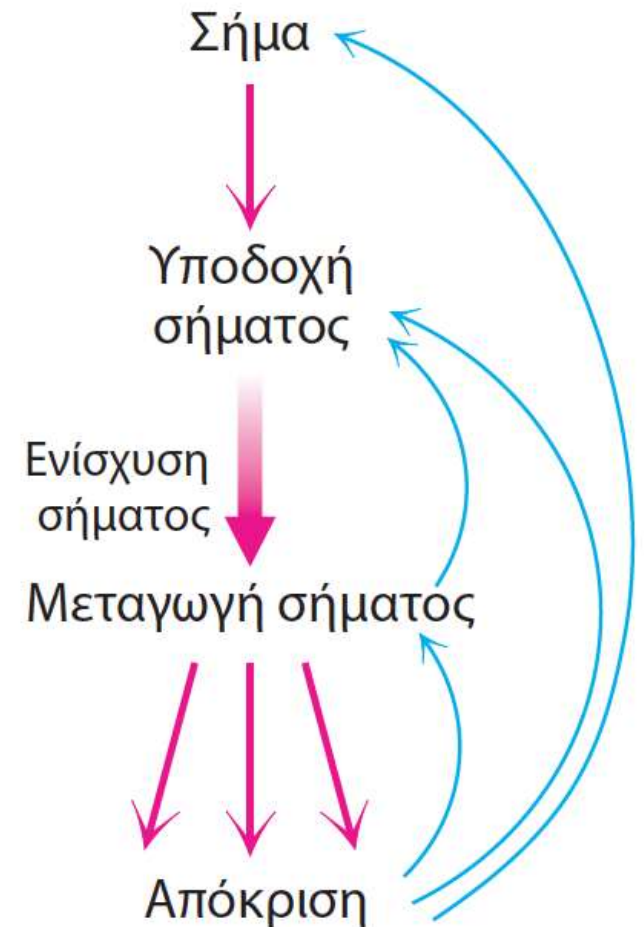
1. Απελευθέρωση του πρώτου αγγελιαφόρου (π.χ. ορμόνης)

2. Υποδοχή του πρώτου αγγελιαφόρου-προσδέματος

- Ενδοκυττάριοι υποδοχείς (π.χ. στεροειδών ορμονών)
- Υποδοχείς στη κυτταρική μεμβράνη (π.χ. αδρεναλίνης)

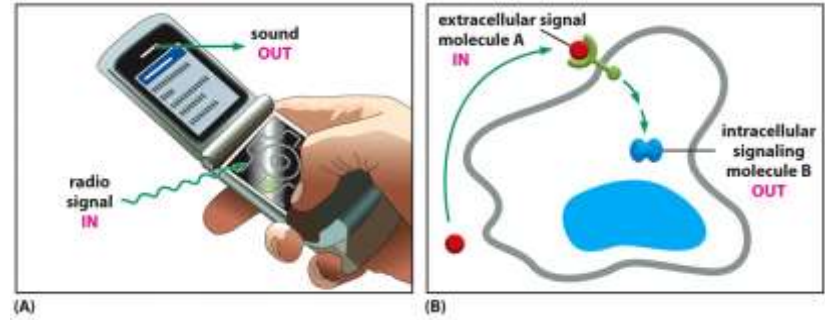
3. Παράδοση του μηνύματος μέσα στο κύτταρο από δεύτερους αγγελιαφόρους (π.χ. cAMP, Ca²⁺, IP₃, DAG)

- Ενίσχυση του σήματος
- Μεταφορά του σήματος σε υποκυτταρικά διαμερίσματα
- Αλληλεπίδραση με άλλες σηματοδοτικές πορείες



Αρχές μεταγωγής σήματος

Οι βασικές αρχές της μεταγωγής σημάτων επηρεάζουν όλες τις μεταβολικές πορείες



1. Απελευθέρωση του πρώτου αγγελιαφόρου (π.χ. ορμόνης)

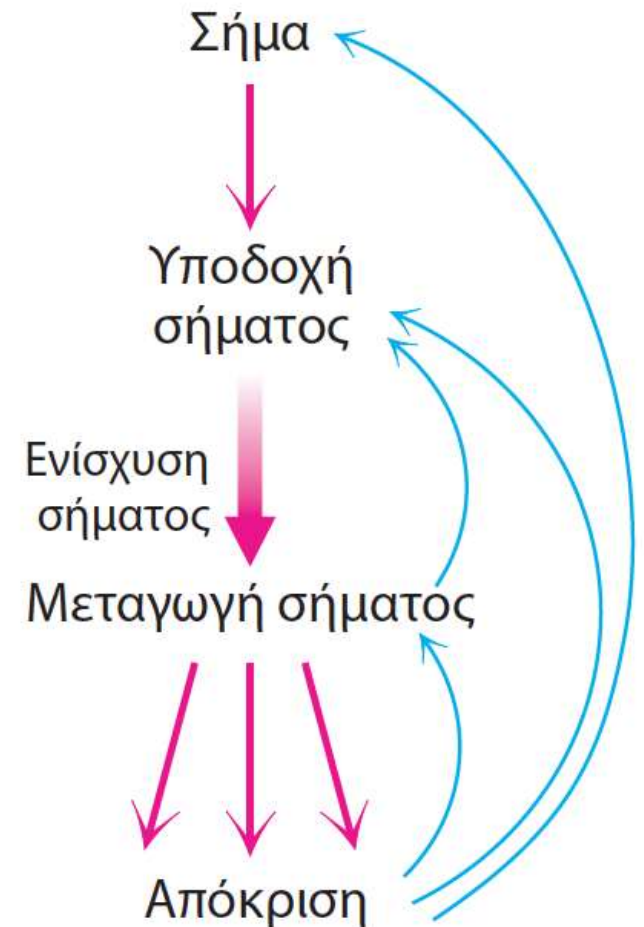
2. Υποδοχή του πρώτου αγγελιαφόρου-προσδέματος

- Ενδοκυττάρια υποδοχείς (π.χ. στεροειδών ορμονών)
- Υποδοχείς στη κυτταρική μεμβράνη (π.χ. αδρεναλίνης)

3. Παράδοση του μηνύματος μέσα στο κύτταρο από δευτέρους αγγελιαφόρους (π.χ. cAMP, Ca²⁺, IP₃, DAG)

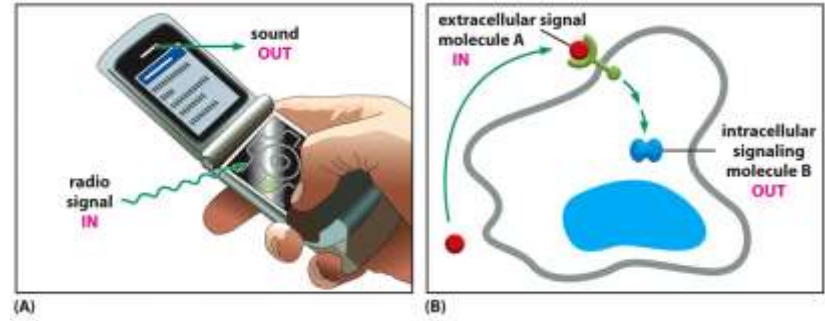
- Ενίσχυση του σήματος
- Μεταφορά του σήματος σε υποκυτταρικά διαμερίσματα
- Αλληλεπίδραση με άλλες σηματοδοτικές πορείες

4. Ενεργοποίηση των στόχων (αντλίες, ένζυμα, μεταγραφικοί παράγοντες) που καθορίζουν την φυσιολογική απόκριση



Αρχές μεταγωγής σήματος

Οι βασικές αρχές της μεταγωγής σημάτων επηρεάζουν όλες τις μεταβολικές πορείες



1. Απελευθέρωση του πρώτου αγγελιαφόρου (π.χ. ορμόνης)

2. Υποδοχή του πρώτου αγγελιαφόρου-προσδέματος

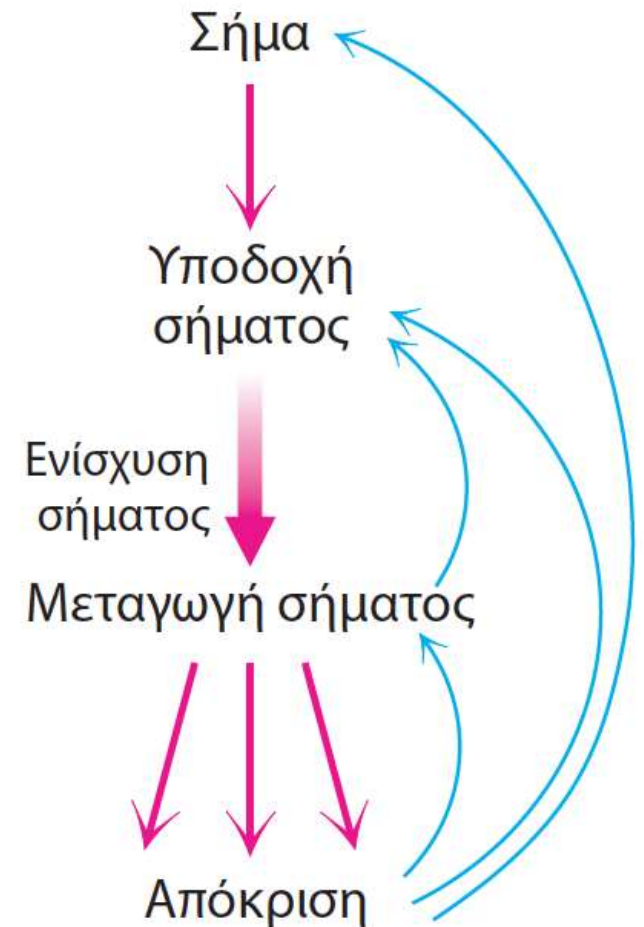
- Ενδοκυττάρια υποδοχείς (π.χ. στεροειδών ορμονών)
- Υποδοχείς στη κυτταρική μεμβράνη (π.χ. αδρεναλίνης)

3. Παράδοση του μηνύματος μέσα στο κύτταρο από δευτέρους αγγελιαφόρους (π.χ. cAMP, Ca²⁺, IP₃, DAG)

- Ενίσχυση του σήματος
- Μεταφορά του σήματος σε υποκυτταρικά διαμερίσματα
- Αλληλεπίδραση με άλλες σηματοδοτικές πορείες

4. Ενεργοποίηση των στόχων (αντλίες, ένζυμα, μεταγραφικοί παράγοντες) που καθορίζουν την φυσιολογική απόκριση

5. Τερματισμός του σήματος



Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G

Υποδοχείς με επτά διαμεμβρανικές έλικες

G-protein-coupled receptors (GPCR), Seven-transmembrane-helix (7TM), Serpentine receptors

Πίνακας 14.1 Βιολογικές λειτουργίες που διεκπεραιώνονται από τους υποδοχείς με επτά διαμεμβρανικές έλικες

Ορμονική δράση

Έκκριση ορμονών

Νευροδιαβίβαση

Χημειοτακτισμός

Εξωκυττάρωση

Έλεγχος της πίεσης του αίματος

Εμβρυογένεση

Κυτταρική αύξηση και διαφοροποίηση

Ανάπτυξη

Όσφρηση

Γεύση

Όραση

Ιική μόλυνση

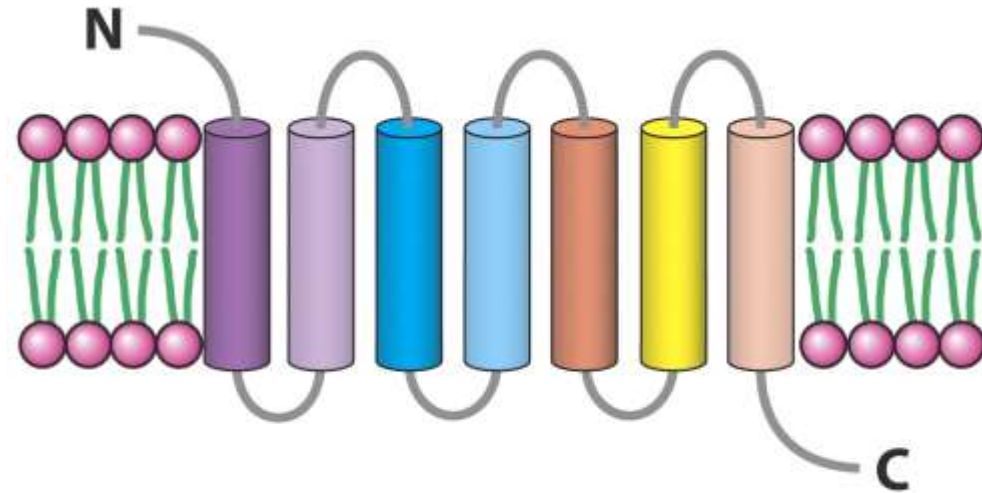
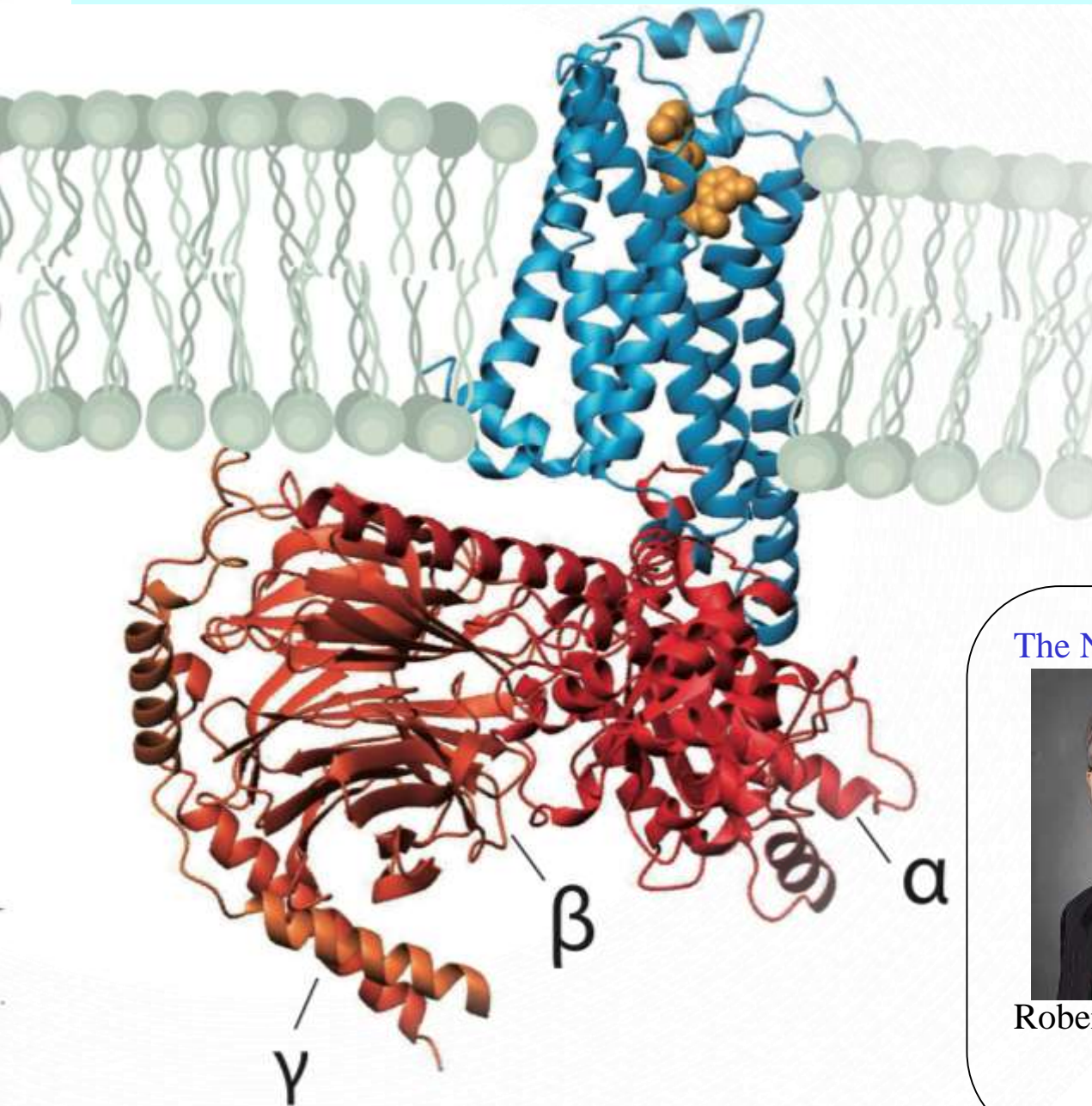


Figure 14-4a
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Ο β-αδρενεργικός υποδοχέας της επινεφρίνης (αδρεναλίνης)



The Nobel Prize in Chemistry 2012



Robert Lefkowitz



Brian Kobilka

"for studies of G-protein-coupled receptors"

Η σημασία της λειτουργίας του υποδοχέα της επινεφρίνης



BRAIN
Nerve signals warn the rest of the body. The brain also releases hormones that activate the adrenal gland.

EYES
The pupils expand. The person gets tunnel vision.

HEART
Adrenalin and noradrenalin increase the heart rate.

LUNGS
The bronchi relax and more air can flow into the lungs. Respiration rate increases.

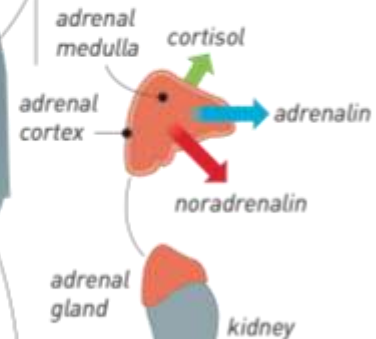
MUSCLE TISSUE
The blood flow to the muscles increases and they contract.

LIVER
produces sugar that is released into the bloodstream.

FAT CELLS
release fatty acids into the bloodstream.

ADRENAL MEDULLA
produces and secretes adrenalin and noradrenalin.

ADRENAL CORTEX
produces and secretes cortisol.

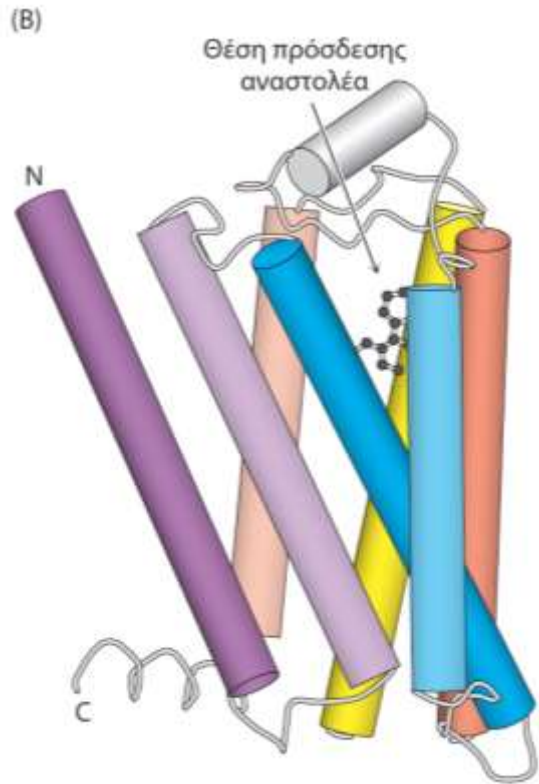


STOMACH AND INTESTINES
The blood flow to the digestive system is decreased.

FIGHT OR FLIGHT RESPONSE!!!

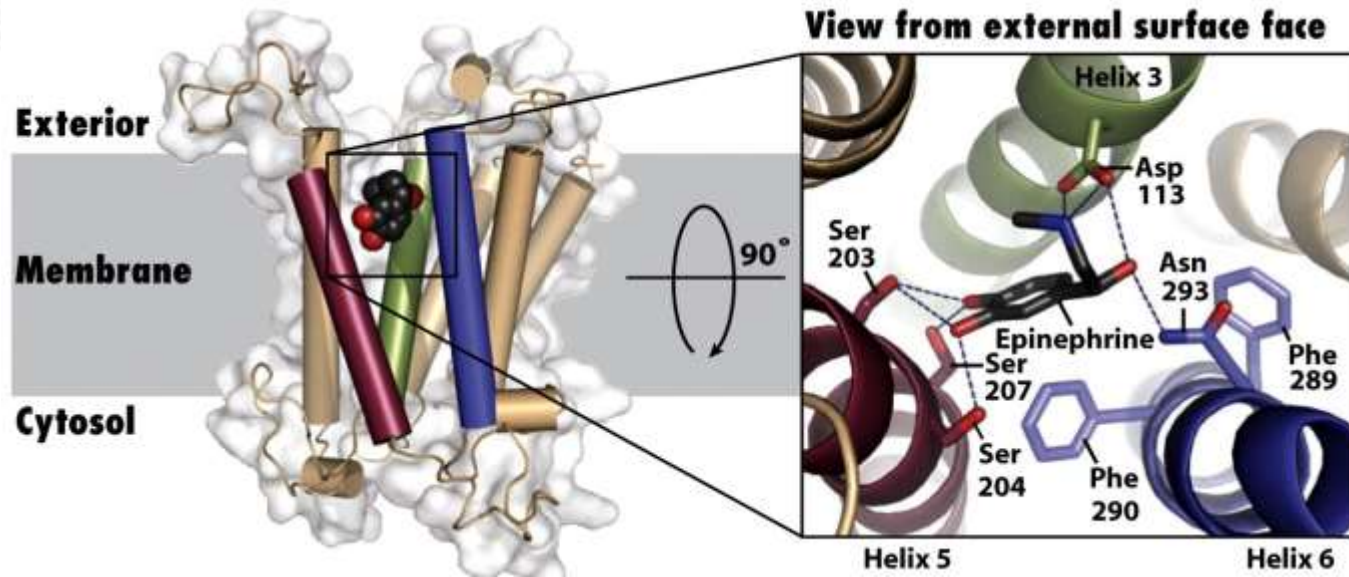
ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ **ΜΑΧΗΣ Η ΦΥΓΗΣ**!!!

Ο β-αδρενεργικός υποδοχέας της επινεφρίνης (αδρεναλίνης)

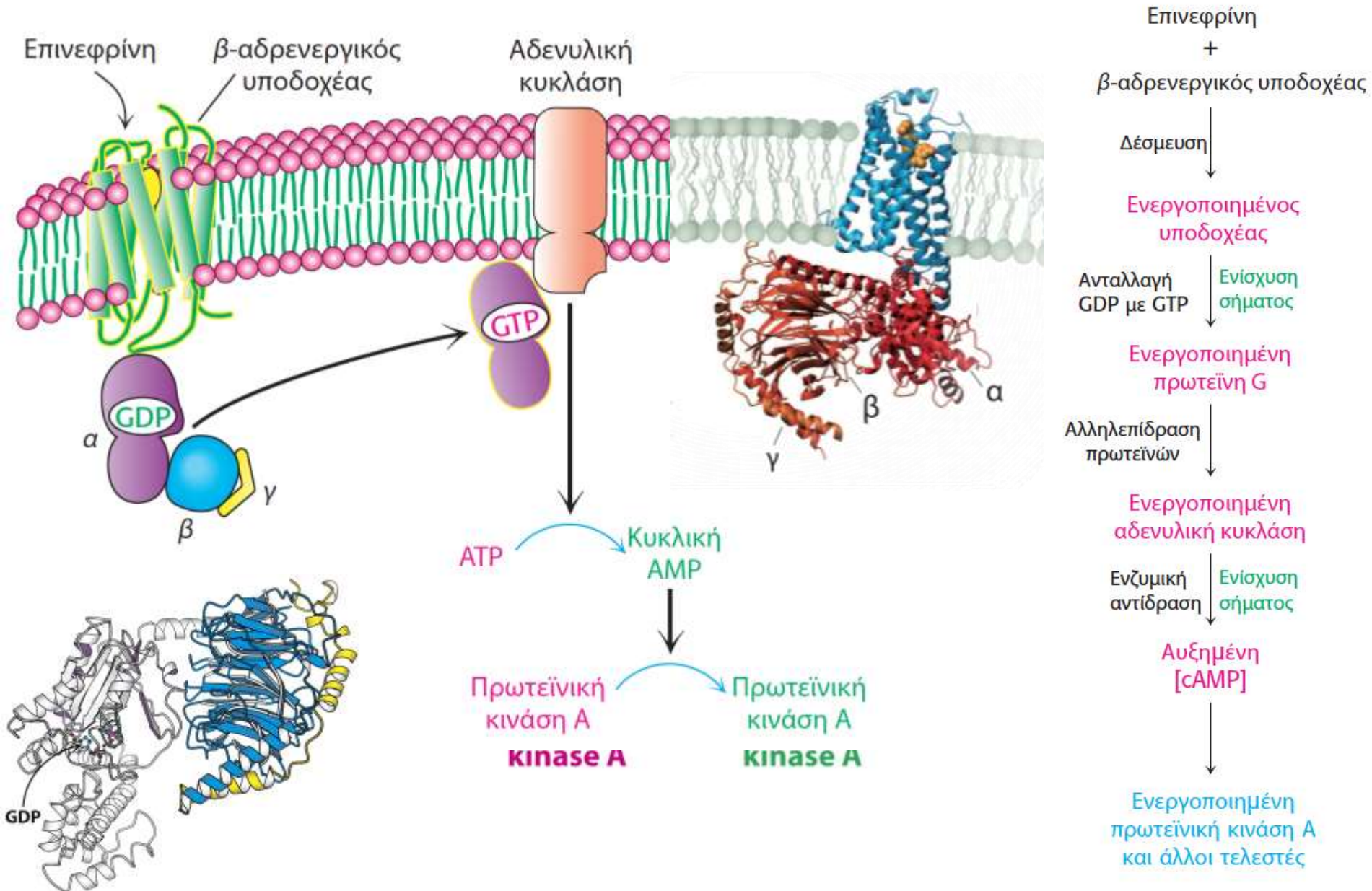


Biochemical Expts pg 384
Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Κυτταροπλασματικές θηλιές
β₂-αδρενεργικός υποδοχέας



Ο υποδοχέας της επινεφρίνης ενεργοποιεί τριμερείς G πρωτεΐνες, την αδενυλική κυκλάση, παραγωγή cAMP και την κινάση πρωτεϊνών A



Δομή και δράση της αδενυλικής κυκλάσης

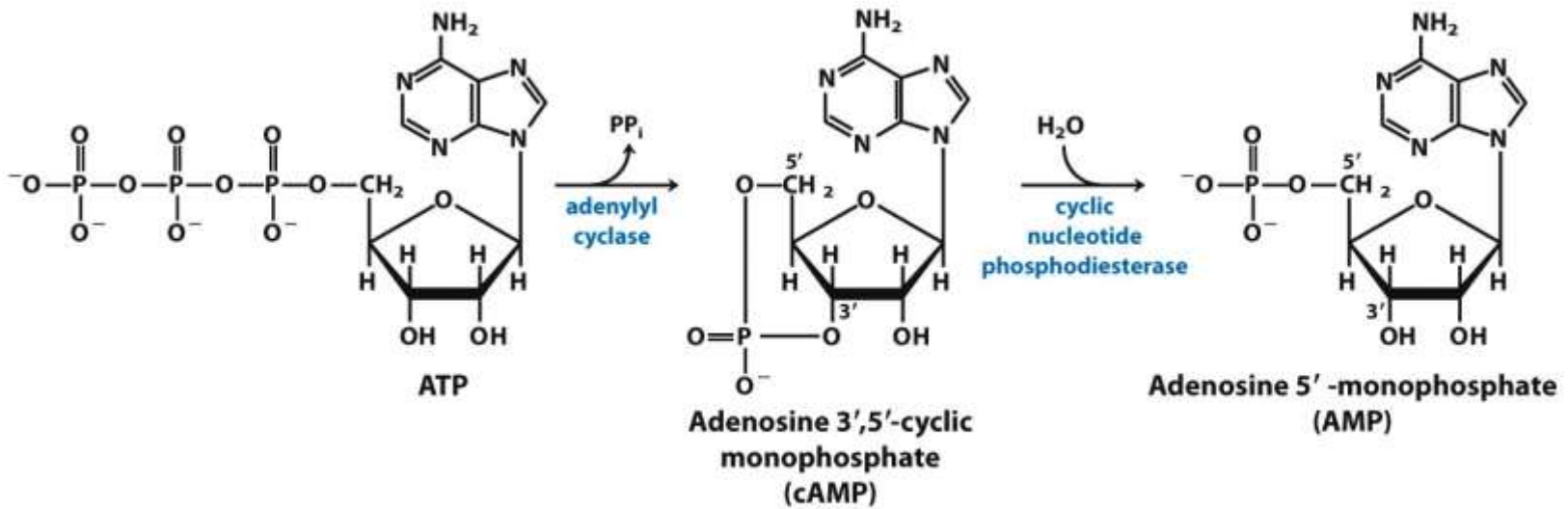
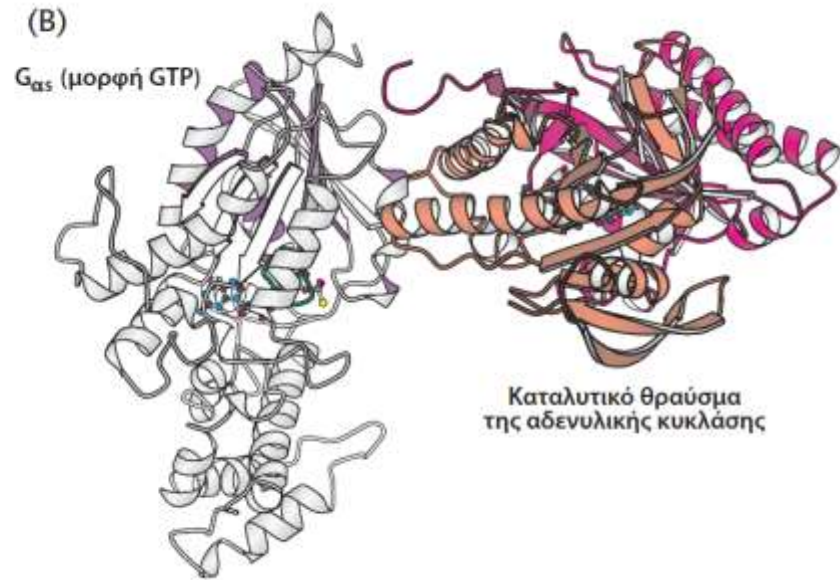
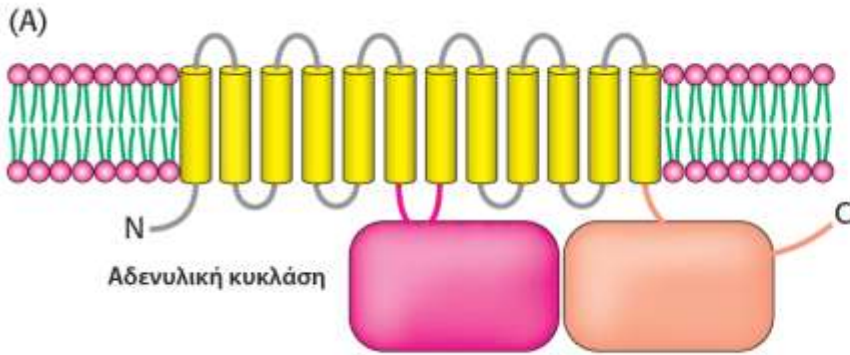


Figure 12-4b

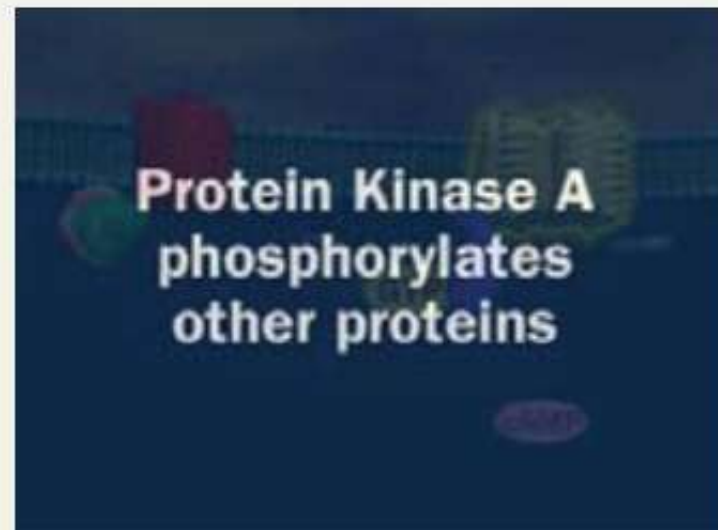
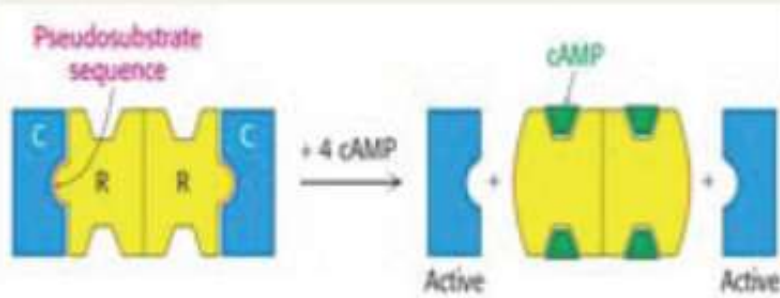
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

Το cAMP ενεργοποιεί την PKA

Ρύθμιση με φωσφορυλίωση

- Η πρωτεϊνική κινάση A (PKA) είναι ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα συντονισμού αλλοστερικής ρύθμισης και φωσφορυλίωσης
- Η αλληλουχία του ψευδοϋποστρώματος καταλαμβάνει τις καταλυτικές θέσεις εμποδίζοντας την είσοδο των πρωτεϊνικών υποστρωμάτων. Η πρόσδεση του cAMP στις αλυσίδες R μετακινεί αλλοστερικά τις αλληλουχίες ψευδοϋποστρώματος έξω από τις καταλυτικές θέσεις, απελευθερώνοντας έτσι τις θέσεις δέσμευσης των υποστρωμάτων



Τερματισμός του σήματος της επινεφρίνης

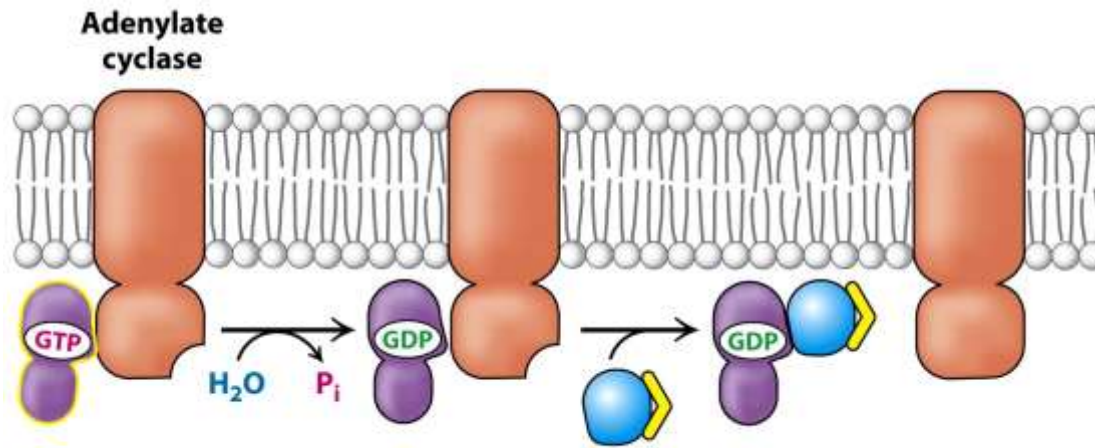
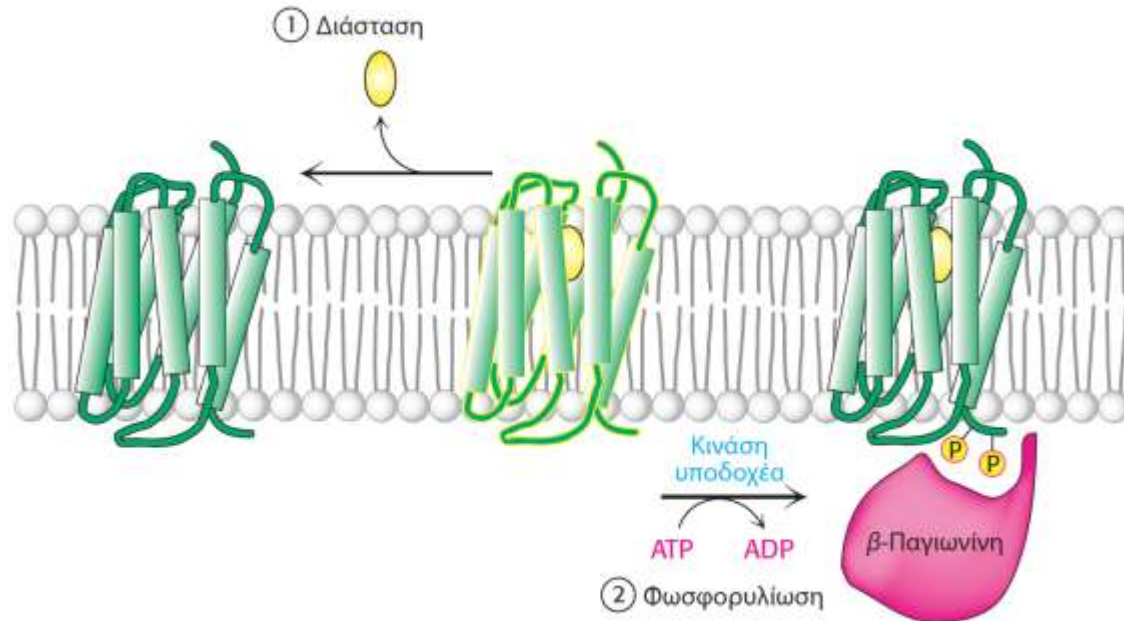
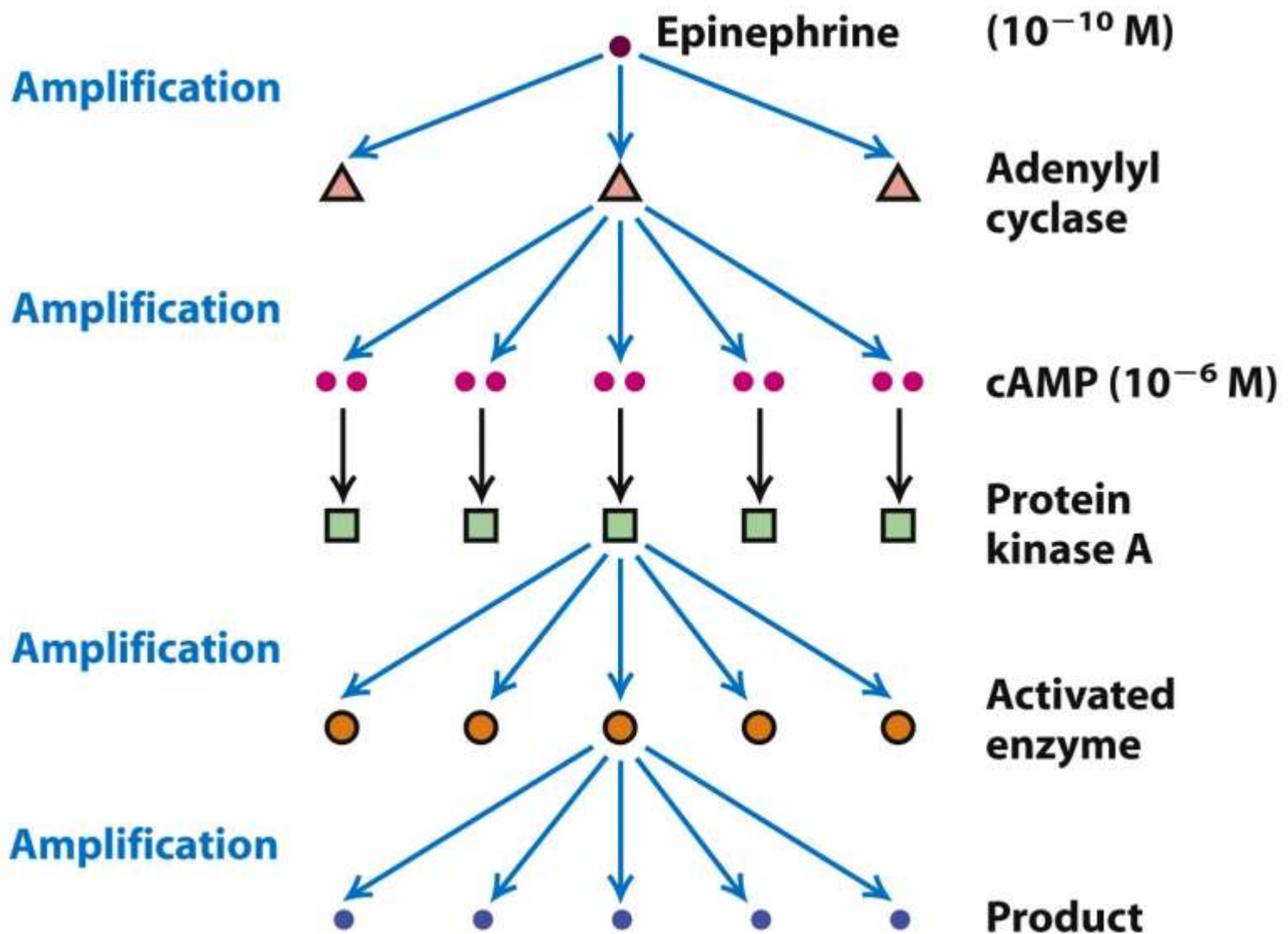


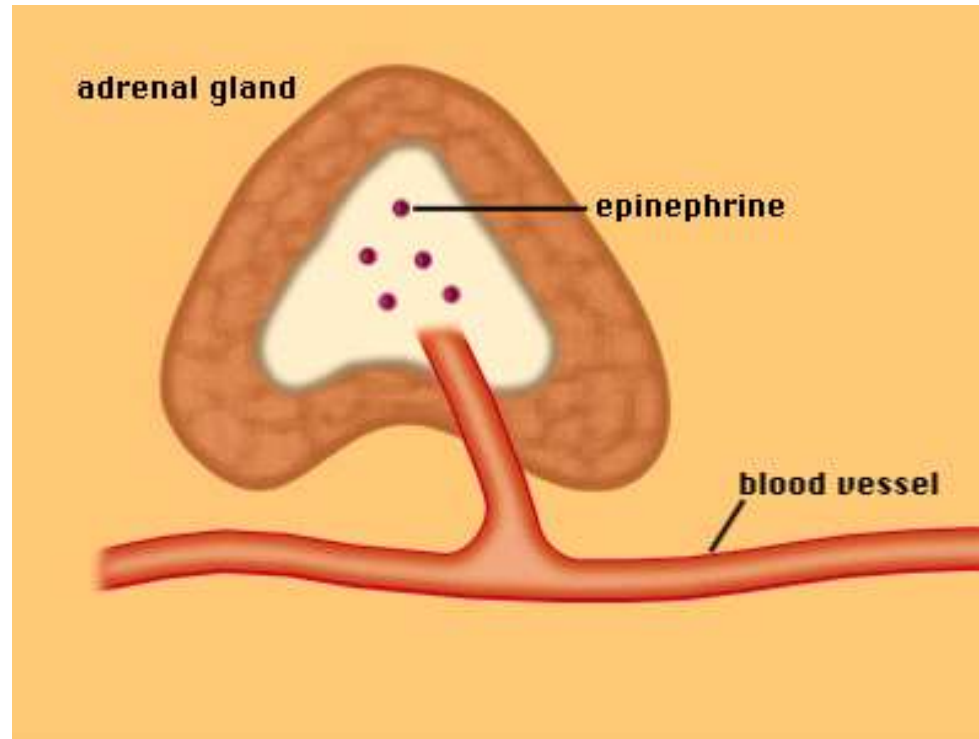
Figure 14-9
Biochemistry, Sixth Edition



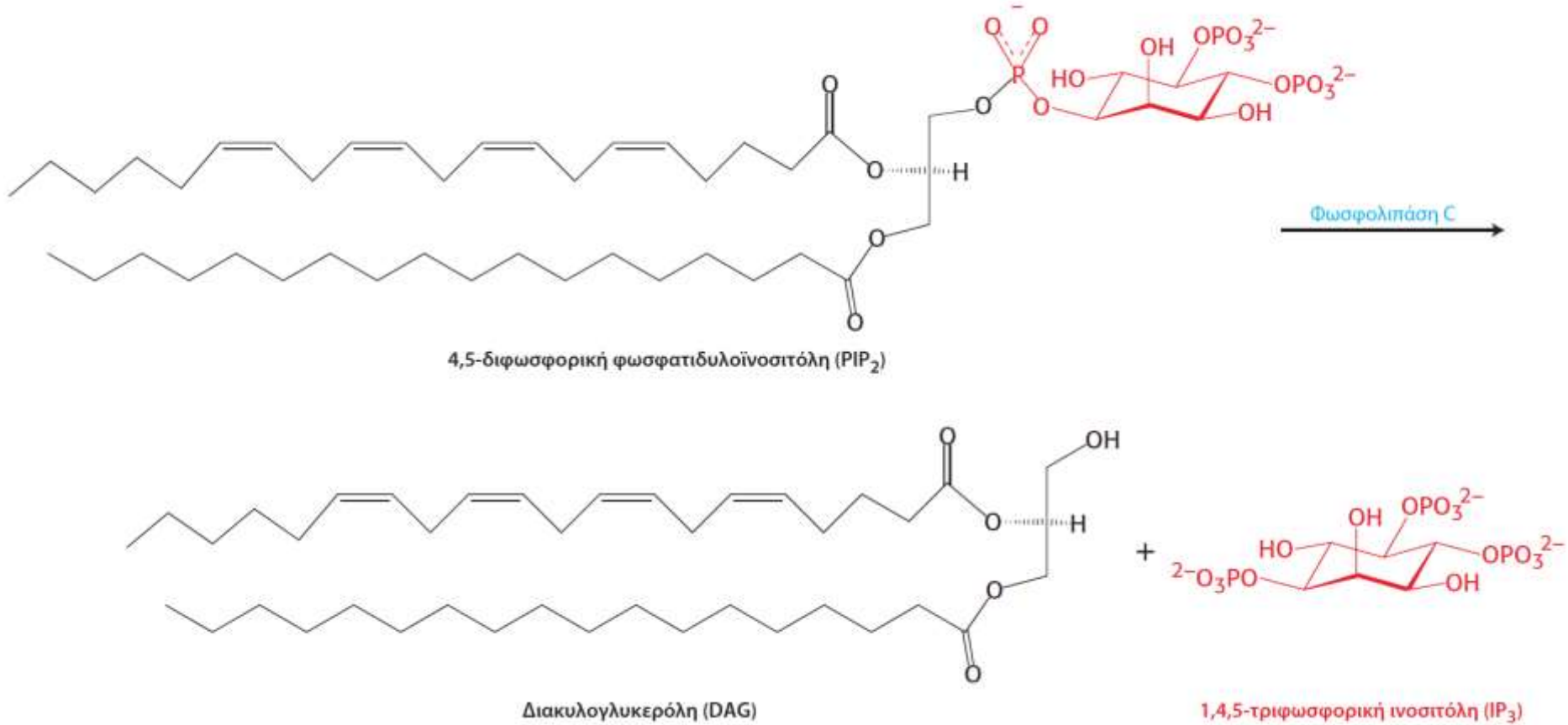
Η ενίσχυση του σήματος της επινεφρίνης



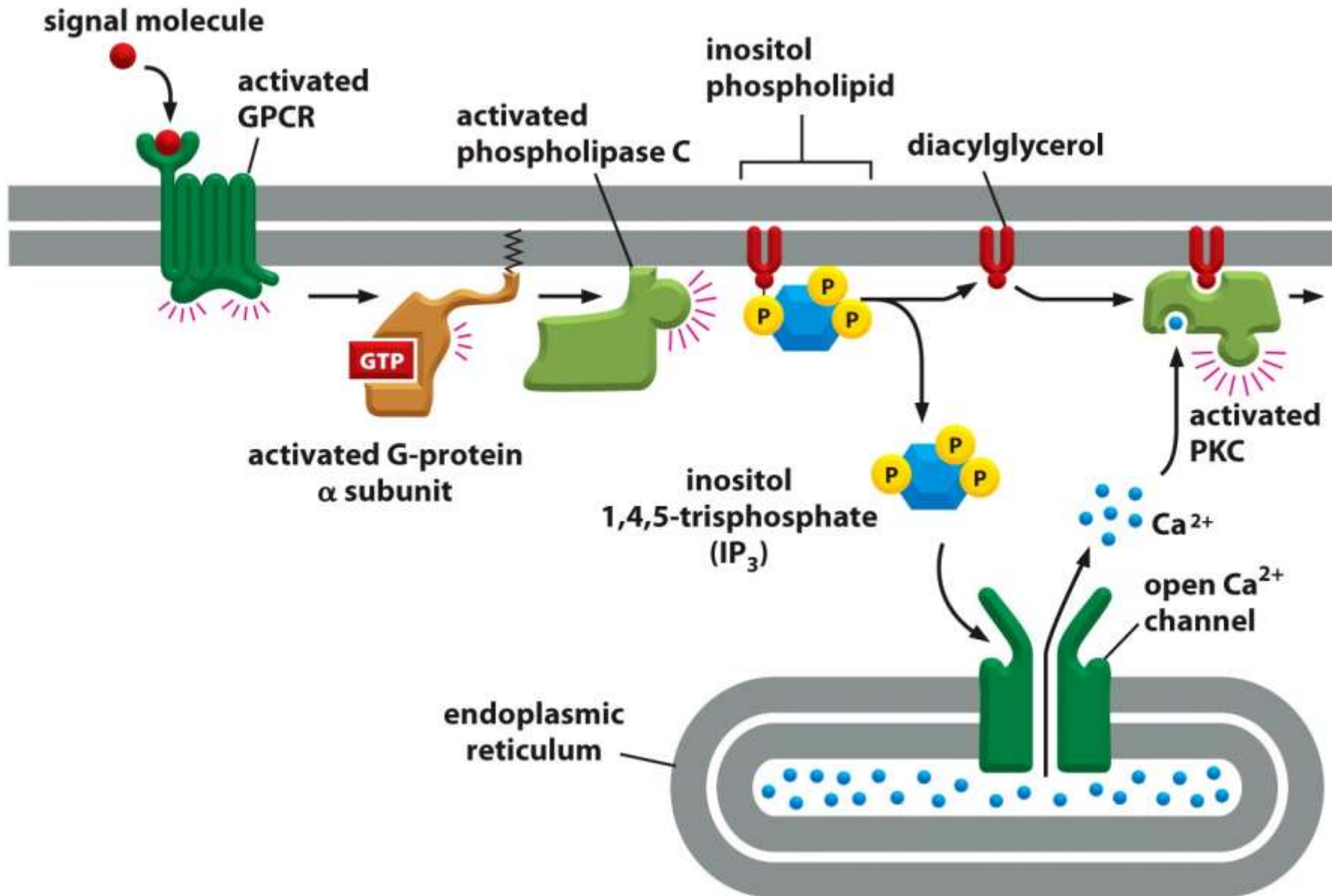
Video: Η δράση της επινεφρίνης



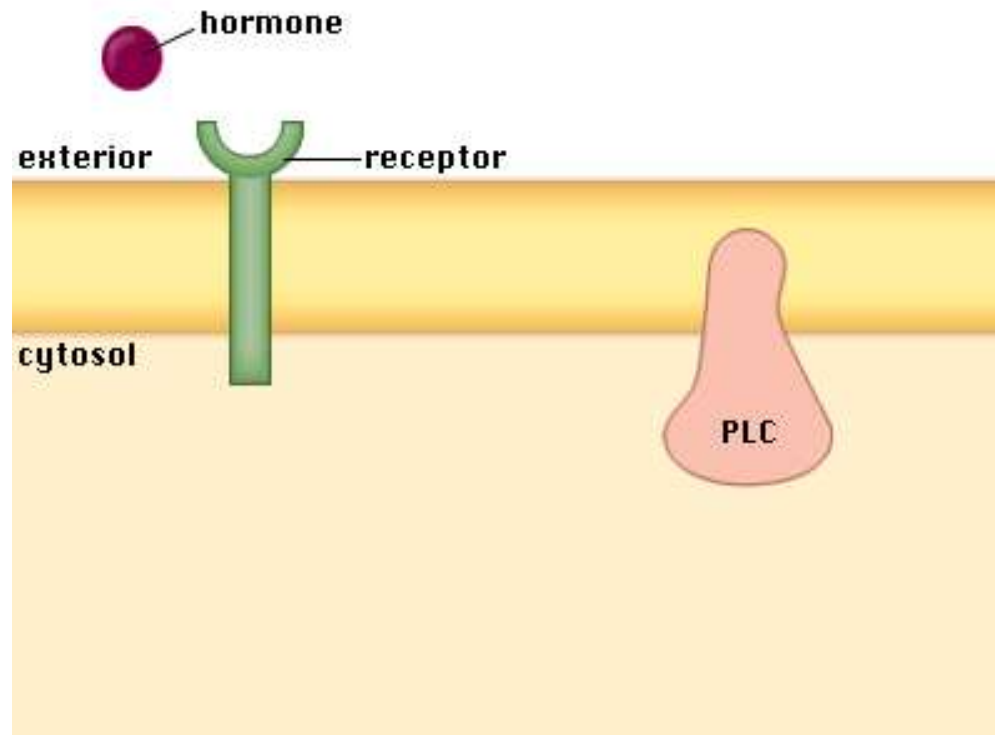
Μεταγωγή σημάτων μέσω της φωσφολιπάσης C



Μεταγωγή σημάτων μέσω της φωσφολιπάσης C



Video: Μεταγωγή σημάτων μέσω της φωσφολιπάσης C



Μεταβολικά νοσήματα:

Πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς δυσλειτουργίες του μεταβολισμού που προκαλούν κλινικά συμπτώματα.

Τα περισσότερα μεταβολικά νοσήματα οφείλονται σε **γενετικά καθορισμένη απουσία ή τροποποίηση** συγκεκριμένων **πρωτεϊνών**.

A. Κληρονομικές ανεπάρκειες ενζύμων (ενζυμοπάθειες).

Συνήθως σπάνιες, μονογονιδιακές, αυτοσωματικές και υπολειπόμενες ασθένειες. Εμφανίζονται κατά την βρεφική, παιδική ή εφηβική ηλικία.

Κοινά συμπτώματα: Οξέωση, υπογλυκαιμία, δυσλειτουργία ΚΝΣ (υποτονία, κρίσεις, κώμα), αδυναμία ανάπτυξης, εμετοί, ασυνήθης οσμή.

B. Λιπιδαιμίες, υπερλιποπρωτεϊναιμίες.

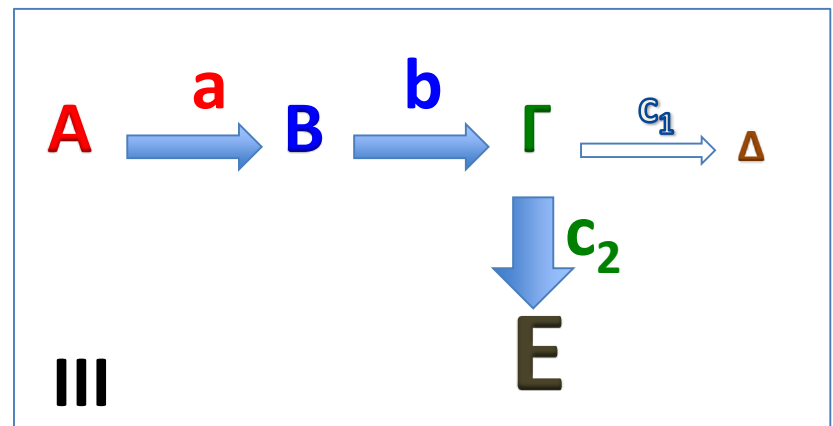
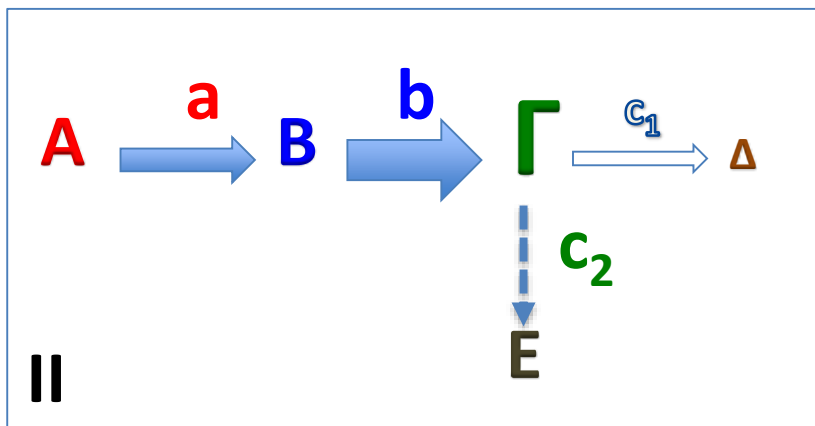
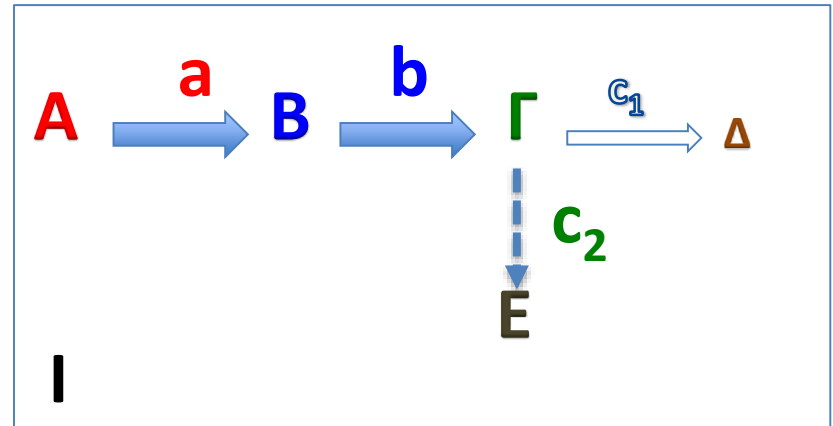
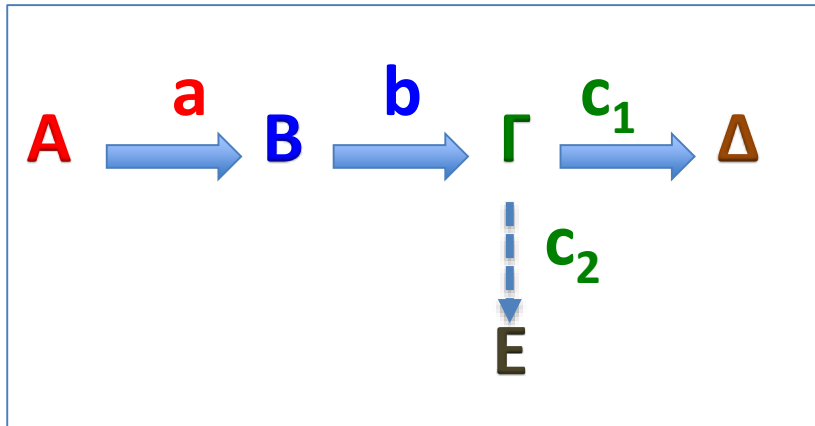
Μονογονιδιακές ή συχνές πολυπαραγοντικές ανωμαλίες μεταβολισμού λιπιδίων που εμφανίζονται συνήθως στους ενήλικες. Κύρια αιτία καρδιαγγειακών παθήσεων.

Γ. Σακχαρώδης διαβήτης.

Συχνή πολυπαραγοντική πάθηση που οφείλεται σε απορρύθμιση της ομοιοστασίας της γλυκόζης και επηρεάζει το σύνολο του μεταβολισμού.

Τα **κλινικά συμπτώματα** των ενζυμικών ανεπαρειών μπορεί να οφείλονται σε ένα ή σε συνδυασμό των παρακάτω:

- I. Μειωμένη παραγωγή προϊόντος
- II. Συσσώρευση ενδιάμεσου υποστρώματος
- III. Αύξηση παραγωγής άλλων μεταβολιτών



Διάγνωση κληρονομικών μεταβολικών νόσων:

A. Αρχική: Κλινικά χαρακτηριστικά και απλές εξετάσεις προσδιορισμού κοινών μεταβολιτών στο αίμα ή ούρα.

Νεογνικός μαζικός προσυπνωματικός έλεγχος: όταν η νόσος είναι σχετικά συνήθης και αντιμετωπίσιμη σε πρώιμο στάδιο και υπάρχει αξιόπιστη και φθηνή εξέταση.

B1. Τελική: Μέτρηση δραστηριότητας ενζύμου ή συγκέντρωσης πρωτεΐνης σε δείγμα βιοψίας του πάσχοντα ιστού ή σε κύτταρα του αίματος.

B2. Τελική: Ανίχνευση μετάλλαξης σε συγκεκριμένο γονίδιο με ανάλυση DNA. Επιτρέπει και **προγεννητική** (βιοψία χοριακών λαχνών, αμνιοπαρακέντηση) ή ακόμη και **προεμφυτευτική** διάγνωση.

Αντιμετώπιση – θεραπεία κληρονομικών μεταβολικών νόσων:

1. Χορήγηση ελλειπούς προϊόντος ή μη τοξικού προδρόμου ή συνθετικού ανάλογου του προϊόντος (π.χ. Αργινίνη)
2. Περιορισμός της πρόσληψης υποστρώματος (π.χ. Γαλακτοζαιμία)
3. Αύξηση απέκκρισης τοξικών ουσιών (π.χ. υπεραμμωνιαιμίες).
4. Υποβοήθηση ενζυμικής λειτουργίας με τη χορήγηση βιταμινών-συνενζύμων (π.χ. Ομοκυστινουρία).
5. Αντικατάσταση της ελλειπούς πρωτεΐνης (ενζυμική αναπλήρωση ή αντικατάσταση). Αφορά εκκρινόμενα ή λυσοσωμικά ένζυμα.
6. Μεταμόσχευση οργάνου (κυρίως ήπατος)
7. Αντικατάσταση του ελαττωματικού γονιδίου (γονιδιακή θεραπεία).
Ανεπάρκεια της απαμινάσης της αδενοσίνης (σύνδρομο σοβαρής συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας ADA-SCIDS, bubble boy disease).

Σύνοψη: Εισαγωγή στον Μεταβολισμό II

Σχεδιασμός του μεταβολισμού

Ενεργοποιημένοι φορείς

Νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NAD)

Νιασίνη (Βιτ. Β3) - Πελλάγρα

Φλάβινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (FAD)

Ριβοφλαβίνη (Βιτ. Β2)

NADP, Συνένζυμο Α (CoA)

Βασικοί τύποι αντιδράσεων

Ρύθμιση των μεταβολικών πορειών

Ενεργειακό φορτίο

Ρύθμιση μεταβολισμού μέσω κυτταρικής σηματοδότησης – μεταγωγής σήματος

Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G

Υποδοχέας της επινεφρίνης - Τριμερείς G πρωτεΐνες

Αδενυλική κυκλάση – cAMP - Κινάση πρωτεϊνών A

Τερματισμός του σήματος - Φωσφολιπάση C – IP3 – DAG – Ca⁺⁺

Μεταβολικά νοσήματα

Κατηγορίες

Διάγνωση

Αντιμετώπιση

Το συνένζυμο νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NAD⁺)

A. περιέχει βιταμίνη B3

B. μπορεί να μεταφέρει 4 ηλεκτρόνια

Γ. περιέχει δεοξυριβόζη

Δ. συμμετέχει ως NADH σε βιοσυνθετικές αντιδράσεις

Ε. προσλαμβάνει τα ηλεκτρόνια του από το FADH₂

Η σύνδεση της επινεφρίνης στον β-αδρενεργικό υποδοχέα

A. προκαλεί την σύνδεση της α με τις β/γ υπομονάδες της
τριμερούς G πρωτεΐνης

B. αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση cAMP

Γ. ανοίγει τον συζευγμένο διάυλο K⁺⁺

Δ. προκαλεί αποφωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης A

Ε. αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση

Το συνένζυμο νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NAD⁺)

- A. περιέχει βιταμίνη B3
- B. μπορεί να μεταφέρει 4 ηλεκτρόνια
- Γ. περιέχει δεοξυριβόζη
- Δ. συμμετέχει ως NADH σε βιοσυνθετικές αντιδράσεις
- Ε. προσλαμβάνει τα ηλεκτρόνια του από το FADH₂

Η σύνδεση της επινεφρίνης στον β-αδρενεργικό υποδοχέα

- A. προκαλεί την σύνδεση της α με τις β/γ υπομονάδες της τριμερούς G πρωτεΐνης
- B. αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση cAMP
- Γ. ανοίγει τον συζευγμένο διάυλο K⁺⁺
- Δ. προκαλεί αποφωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης A
- Ε. αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση

Το συνένζυμο νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NAD⁺)

- A. περιέχει βιταμίνη B3
- B. μπορεί να μεταφέρει 4 ηλεκτρόνια
- Γ. περιέχει δεοξυριβόζη
- Δ. συμμετέχει ως NADH σε βιοσυνθετικές αντιδράσεις
- Ε. προσλαμβάνει τα ηλεκτρόνια του από το FADH₂

Η σύνδεση της επινεφρίνης στον β-αδρενεργικό υποδοχέα

- A. προκαλεί την σύνδεση της α με τις β/γ υπομονάδες της τριμερούς G πρωτεΐνης
- B. αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση cAMP
- Γ. ανοίγει τον συζευγμένο δίαυλο K⁺⁺
- Δ. προκαλεί αποφωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης A
- Ε. αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση