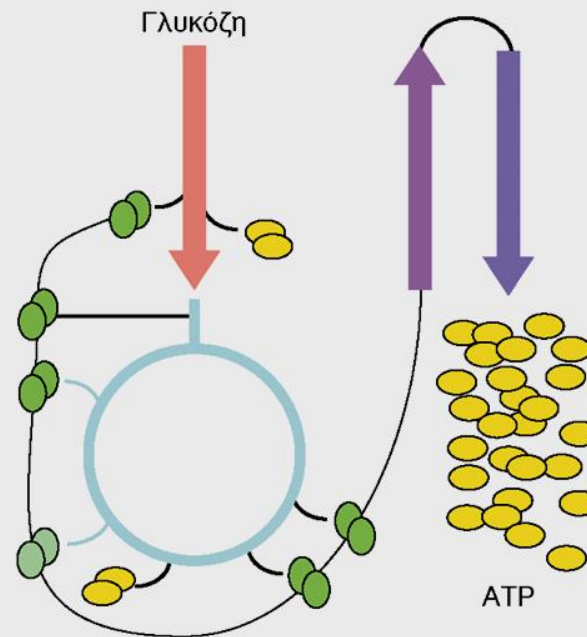
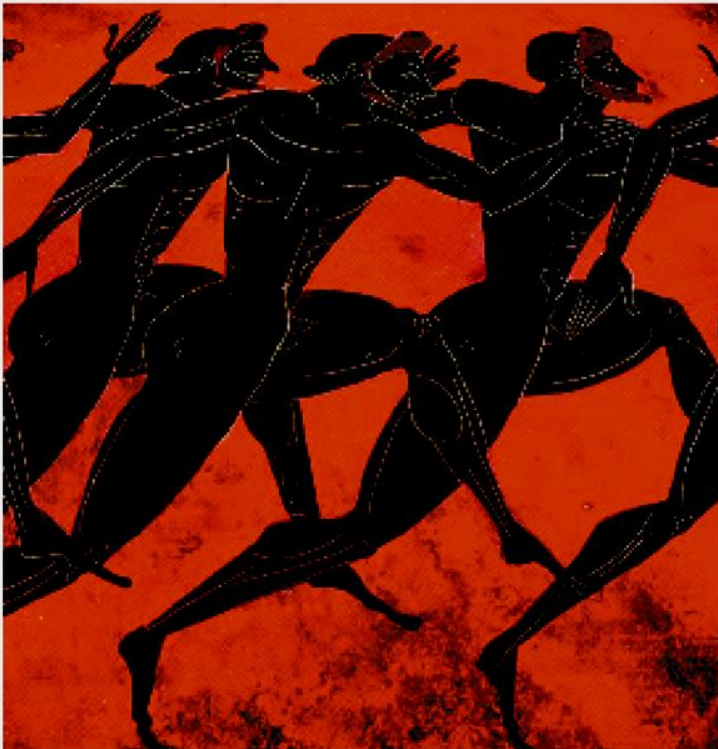


Η ολοκλήρωση του μεταβολισμού



Αλληλεπίδραση μεταβολικών πορειών για την παραγωγή ενέργειας. Στα αριστερά, η φωτογραφία δείχνει λεπτομέρεια από έναν ελληνικό αμοφορέα του βου αιώνα π.Χ. Οι αθλητικές, αλλά και άλλες φαινομενικά απλές δραστηριότητες, όπως η διατήρηση της γλυκόζης του αίματος σε φυσιολογικό επίπεδο, χρειάζονται πολύπλοκο συνδυασμό και έλεγχο των μεταβολικών πορειών. Το διάγραμμα αντιπροσωπεύει την οξείδωση της γλυκόζης για παραγωγή ATP, σε μια διεργασία που χρειάζεται την αλληλεπίδραση της γλυκόλυσης, του κύκλου του κιτρικού οξέος και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Αυτές είναι ένα μικρό δείγμα των πολλών μεταβολικών πορειών που πρέπει να συντονίζονται ώστε να ικανοποιούνται οι κατά περίπτωση απαιτήσεις της ζωής. [Αριστερά, Metropolitan Museum of Art, Rogers Fund, 1914 (14.130.12). © 1997, Metropolitan Museum of Art.]

Ανακεφαλαίωση του μεταβολισμού και των επαναλαμβανόμενων μοτίβων ρύθμισης του

Τρία κομβικά σημεία

6-φωσφορική γλυκόζη

Πυροσταφιλικό

Ακετυλο-CoA

Μεταβολικά σχήματα

εγκέφαλου, μυών, λιπώδους ιστού, νεφρών, ήπατος

Ο μεταβολισμός αποτελείται από εξαιρετικά διασυνδεδεμένες πορείες

Βασική στρατηγική του καταβολισμού ο σχηματισμός **ATP** **αναβολικής ισχύς** και **δομικών λίθων**

ATP καθολικά παραδεκτό νόμισμα ενέργειας

- ενίσχυση σημάτων της βιοσύνθεσης

θερμοδυναμικά μη ευνοϊκή αλληλουχία αντιδράσεων γίνεται ευνοϊκή ($\times 10^8$) όταν συζευχθεί με ικανό αριθμό μορίων ATP

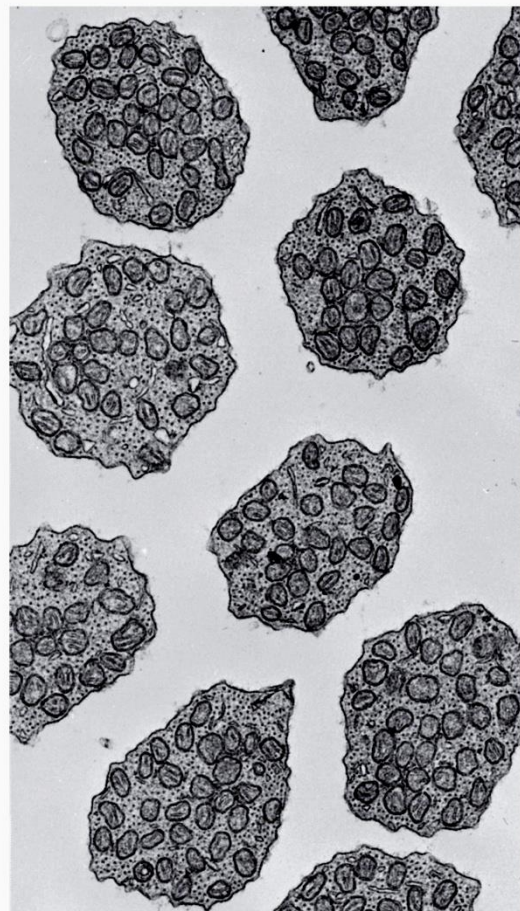
ATP παράγεται από την οξείδωση καυσίμων μορίων **γλυκόζη, λιπαρά οξέα και αμινοξέα**
ενδιάμεσο συνήθως **ακετυλο-CoA**

Γλυκόζη \rightarrow πυροσταφυλικό (2 ATP) Γλυκόζη \rightarrow CO₂ (30 ATP)

Το NADPH είναι ο κύριος δότης ηλεκτρονίων στις αναγωγικές βιοσυνθέσεις

βιομόρια οικοδομούνται από μια σχετικά μικρή ομάδα δομικών λίθων
Οι κεντρικές μεταβολικές πορείες έχουν τόσο αναβολικούς όσο και καταβολικούς ρόλους

βιοσυνθετικές και οι αποικοδομητικές πορείες είναι σχεδόν πάντοτε διακριτές μεταξύ τους



Εικόνα 30.1 Ηλεκτρονιομικρογραφία μιτοχονδρίων. Αρκετά μιτοχόνδρια καταλαμβάνουν το εσωτερικό τμήμα των ραβδιοφόρων κυττάρων του αμφιβληστροειδούς χιτώνα του οφθαλμού. Τα φωτοϋποδεκτικά αυτά κύτταρα παράγουν μεγάλες ποσότητες ATP και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη διαρκή παροχή O₂. [Ευγενική προσφορά Dr. Michael Hogan.]

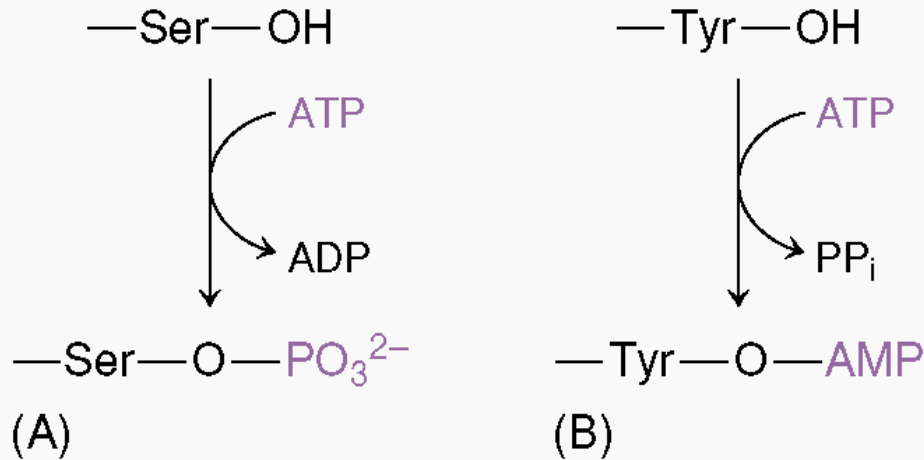
επαναλαμβανόμενα μοτίβα (μεταβολική ρύθμιση)

αλλοστερικές αλληλεπιδράσεις

η δραστηριότητα των ενζύμων παρά η ποσότητα των υποστρωμάτων ελέγχει την αντίδραση. Το πρώτο μη-αντιστρεπτό βήμα σχεδόν πάντα βρίσκεται κάτω από έλεγχο (αλλοστερικές αλληλεπιδράσεις 1/1000 δευτ/του έως δευτ/τα)

Ομοιοπολική τροποποίηση

συνήθως το αποτέλεσμα ενός καταρράκτη ενζύμων (διάρκεια δευτ/τα έως λεπτά)



Επίπεδα ενζύμων

(DNA \rightarrow RNA ρύθμιση από ορμόνες)

Εικόνα 30.2 Ομοιοπολικές μετατροπές.

Παραδείγματα αντιστρεπτών ομοιοπολικών μετατροπών πρωτεϊνών: (A) φωσφορυλίωση, (B) αδενυλίωση.

Διαμερισματοποίηση

η τύχη ενός μορίου εξαρτάται από το σημείο (διαμέρισμα του κυττάρου) που βρίσκεται γι' αυτό και ροή ουσιών διαμέσου μεμβρανών υπόκειται σε ρύθμιση

Κυτοσόλιο:

Γλυκόλυση
Πορεία φωσφορικών πεντοζών
Σύνθεση λιπαρών οξέων

Μιτοχονδριακή μήτρα:

Κύκλος κιτρικού οξέος
Οξειδωτική φωσφορυλίωση
β-Οξείδωση λιπαρών οξέων
Σχηματισμός κετονοσωμάτων

*Αλληλεπίδραση και των
δύο διαμερισμάτων:*
Γλυκονεογένεση
Σύνθεση ουρίας

Παράδειγμα:

Τα λιπαρά οξέα στο κυτοσόλιο εστεροποιούνται και εξάγονται από το κύτταρο
Στο μιτοχόνδριο αποικοδομούνται σε Ac-CoA και δίνουν ενέργεια

Μεταβολικές εξειδικεύσεις των οργάνων

Αποτέλεσμα της διαφορικής γονιδιακής έκφρασης

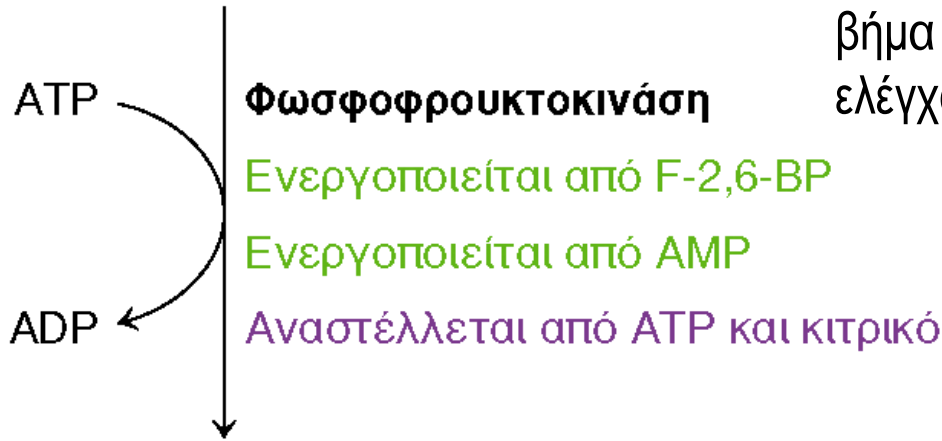
Εικόνα 30.3 Διαμερισματοποίηση των κύριων μεταβολικών πορειών.

Οι κύριες μεταβολικές πορείες και οι θέσεις ελέγχου

Γλυκόλυση 2 μόρια ATP αλλά το NADH πρέπει να αναγεννηθεί στους γραμμωτούς μυς γίνεται με παραγωγή γαλακτικού (αναερόβια ή με χρήση O₂ αερόβια) ρόλος της παραγωγή ATP και ανθρακικών αλυσίδων για βιοσύνθεση

6-Φωσφορική φρουκτόζη

φωσφοφρουκτοκινάση καταλύει το καθοριστικό βήμα στη γλυκόλυση η πιο σημαντική θέση ελέγχου (ATP και υπόστρωμα και ρυθμιστής)



1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη

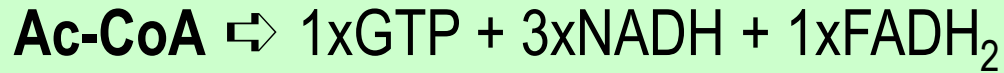
Εικόνα 30.4 Ρύθμιση της γλυκόλυσης. Η

φωσφοφρουκτοκινάση είναι το κύριο ένζυμο στη ρύθμιση της γλυκόλυσης.

Ήπαρ ο σημαντικότερος ρυθμιστής της δραστηριότητας της φωσφοφρουκτοκινάσης είναι η 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη μείωση της σταματάει την πορεία και έτσι τα αρχικά προϊόντα αυξάνονται (γλυκόζη). Η επιπλέον γλυκόζη ελευθερώνεται στο αίμα

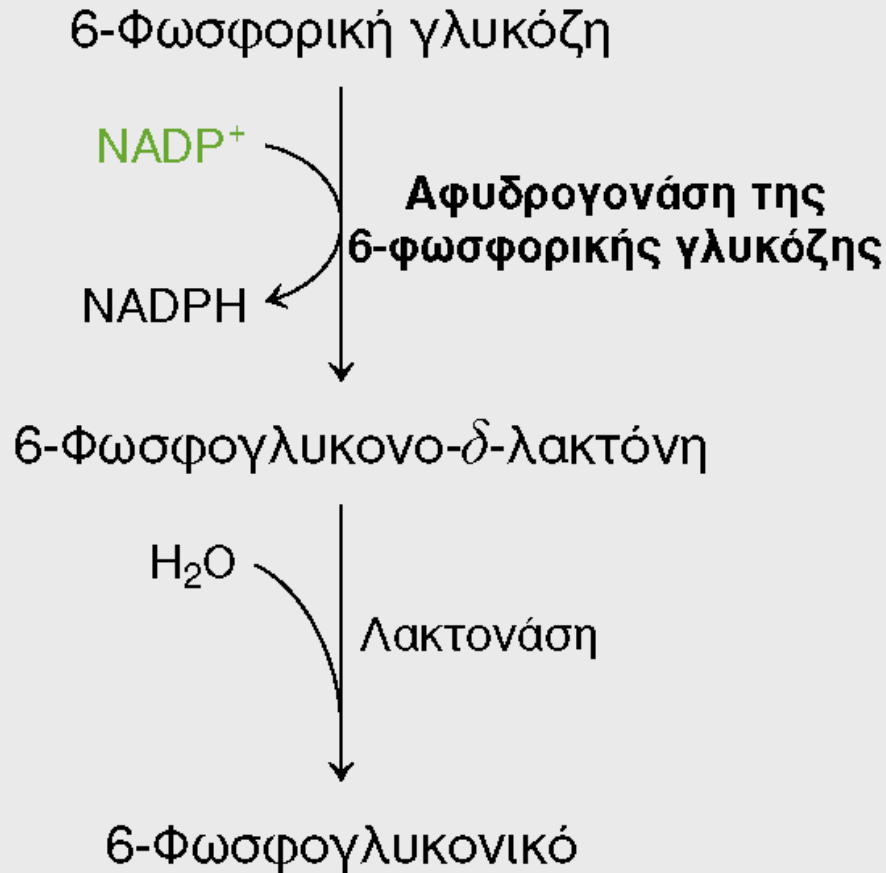
κύκλος του κιτρικού οξέος και η οξειδωτική φωσφορυλίωση

Τα περισσότερα καύσιμα (καύση-οξείδωση) εισέρχονται στον κύκλο σαν ακετυλο-CoA (Ac-CoA, $\text{CH}_3\text{CO-CoA}$)



ατμοσφαιρικός έλεγχος-εάν δεν υπάρχει επάρκεια ADP τότε η αντίδραση δεν προχωράει-σύζευξη κιτρικού οξέος με τις ανάγκες σε ATP

Η πορεία των φωσφορικών πεντοζών



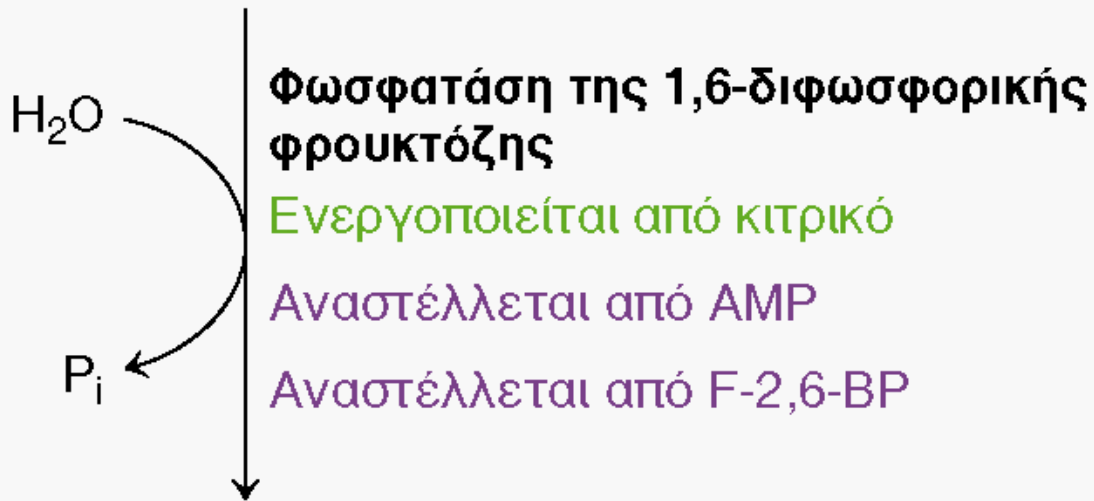
Λαμβάνει χώρα στο κυτοσόλιο σκοπός ο σχηματισμός NADPH για αναγωγικές βιοσυνθέσεις

Εικόνα 30.5 Ρύθμιση της πορείας των φωσφορικών πεντοζών. Η αφυδρογόνωση της 6-φωσφορικής γλυκόζης είναι το καθοριστικό βήμα στην πορεία των φωσφορικών πεντοζών.

γλυκονεογένεση

Σύνθεση γλυκόζης μπορεί να γίνει από μη υδατανθρακούχες ουσίες στο ήπαρ και νεφρούς

1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη



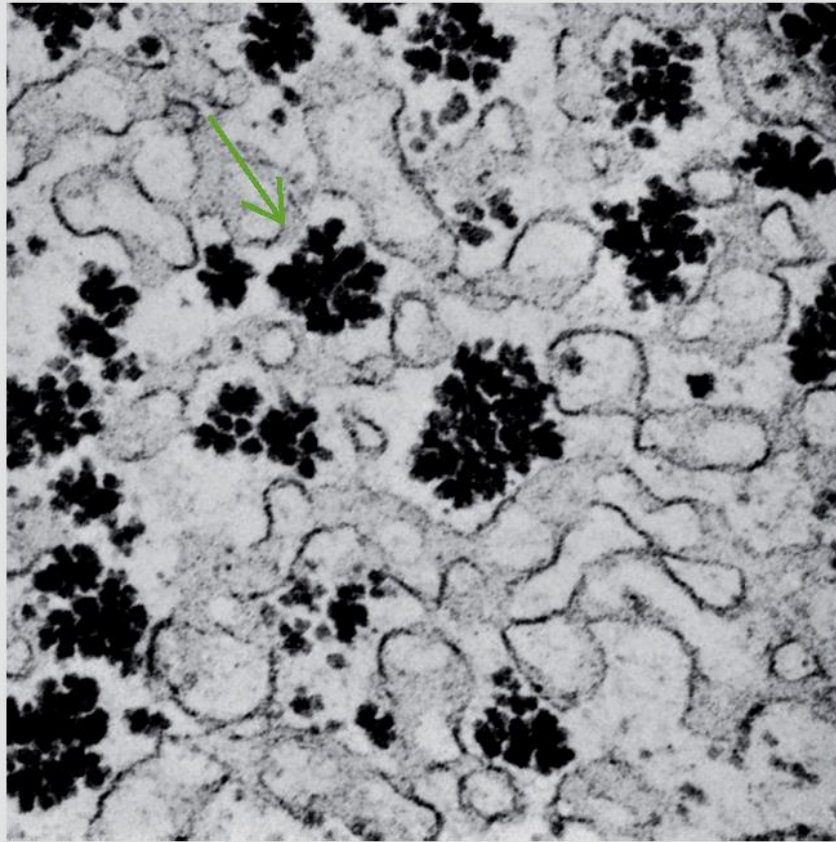
6-Φωσφορική φρουκτόζη

Εικόνα 30.6 Ρύθμιση της γλυκονεογένεσης. Η φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης είναι το κύριο ένζυμο που ελέγχει τον ρυθμό της γλυκονεογένεσης.

Η γλυκονεογένεση και η γλυκόλυση ρυθμίζονται συνήθως αντίρροπα έτσι ώστε όταν μια πορεία είναι σε ηρεμία, όταν η άλλη να είναι πολύ ενεργός

Παρατηρούμε ότι ενώ η 1,6-διφωσφορική Φ είναι ένωση υψηλής ενέργειας το αποβαλλόμενο P_i δεν μετατρέπεται σε ATP. Σχέση ΔG , K και ενέργεια προϊόντων/αντιδρώντων

Σύνθεση και αποικοδόμηση του γλυκογόνου



500 nm

Η σύνθεση και αποικοδόμηση του γλυκογόνου ελέγχονται συντονισμένα από έναν ισχυρό καταρράκτη αντιδράσεων που έχει ορμονικό έναυσμα, έτσι ώστε η συνθάση να είναι ανενεργός όταν η φωσφορυλίωση είναι ενεργός, και αντίστροφα

Εικόνα 30.7 Κοκκία γλυκογόνου. Η ηλεκτρονιομικρογραφία δείχνει μέρος ενός ηπατικού κυττάρου το οποίο περιέχει σωματίδια γλυκογόνου. [Ευγενική προσφορά Dr. George Palade.]

Λιπαρά οξέα - σύνθεση

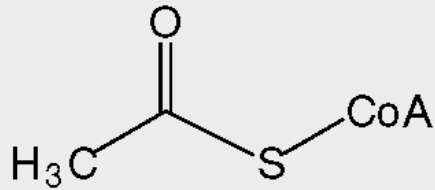
Οι ακετυλικές ομάδες μεταφέρονται από τα μιτοχόνδρια στο κυττόςόλιο ως κιτρικό με το σύστημα μεταφοράς κιτρικού-μηλικού

το κιτρικό διεγείρει την καρβοξυλάση του ακέτυλο-CoA, το ένζυμο που καταλύει το πιο καθοριστικό βήμα

Όταν η ATP και το ακέτυλο-CoA είναι σε αφθονία, το επίπεδο του κιτρικού αυξάνει, γεγονός το οποίο επιταχύνει τον ρυθμό σύνθεσης των λιπαρών οξέων

Μέρος της ποσότητας του κιτρικού μπορεί χρησιμοποιείται για παραγωγή ATP και μέρος για σύνθεση μηλότυλο-CoA (λιπαρά οξέα)

Ο ρυθμός της αποικοδόμησης των λιπαρών οξέων συνδέεται επίσης με τις ανάγκες σε ATP



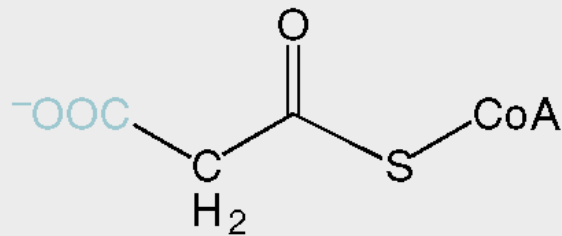
Ακέτυλο-CoA



Καρβοξυλάση
του ακέτυλο-CoA

Ενεργοποιείται
από κιτρικό

Αναστέλλεται από
παλμιτούλο-CoA

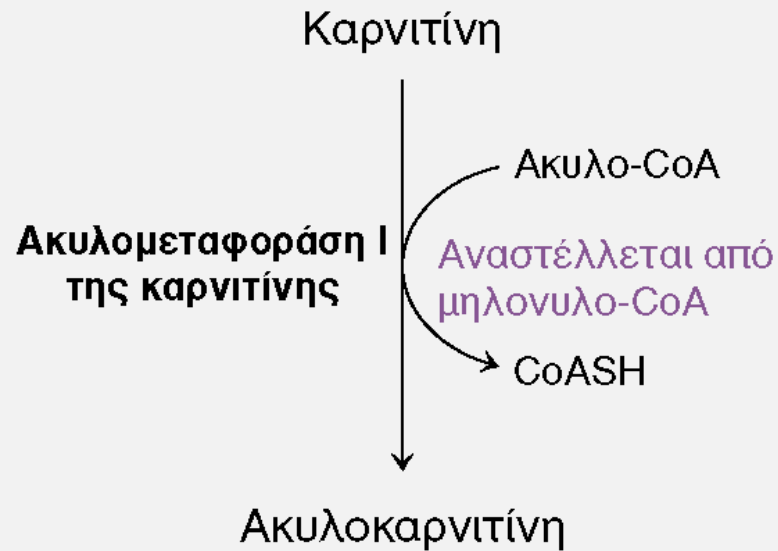


Μηλότυλο-CoA

Εικόνα 30.8 Ρύθμιση της σύνθεσης λιπαρών οξέων. Η καρβοξυλάση του ακέτυλο-CoA είναι η καθοριστική θέση για τη ρύθμιση της σύνθεσης λιπαρών οξέων.

λιπαρά οξέα-καταβολισμός

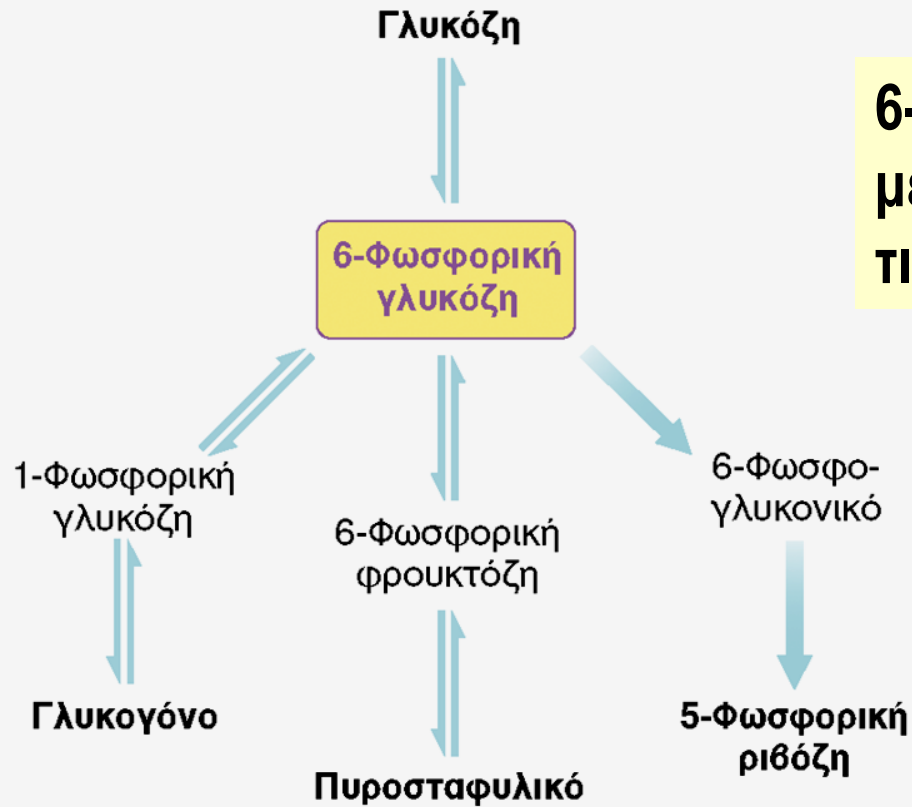
στα μιτοχόνδρια αφού μεταφερθούν από την καρνιτίνη
Όταν ανασταλεί η μεταφορά απλά μένουν στο κυτοσόλιο



Εικόνα 30.9 Έλεγχος της αποικοδόμησης των λιπαρών οξέων. Το μηλονυλο-CoA αναστέλλει την αποικοδόμηση των λιπαρών οξέων, αναστέλλοντας τον σχηματισμό ακυλοκαρνιτίνης.

Σημαντικοί κόμβοι (στο μεταβολισμό) 6-φωσφορική γλυκόζη, πυροσταφυλικό και ακέτυλο-CoA

6-φωσφορική γλυκόζη παγιδεύεται μέσα στα κύτταρα αφού δεν περνάει τις κυτταρικές μεμβράνες

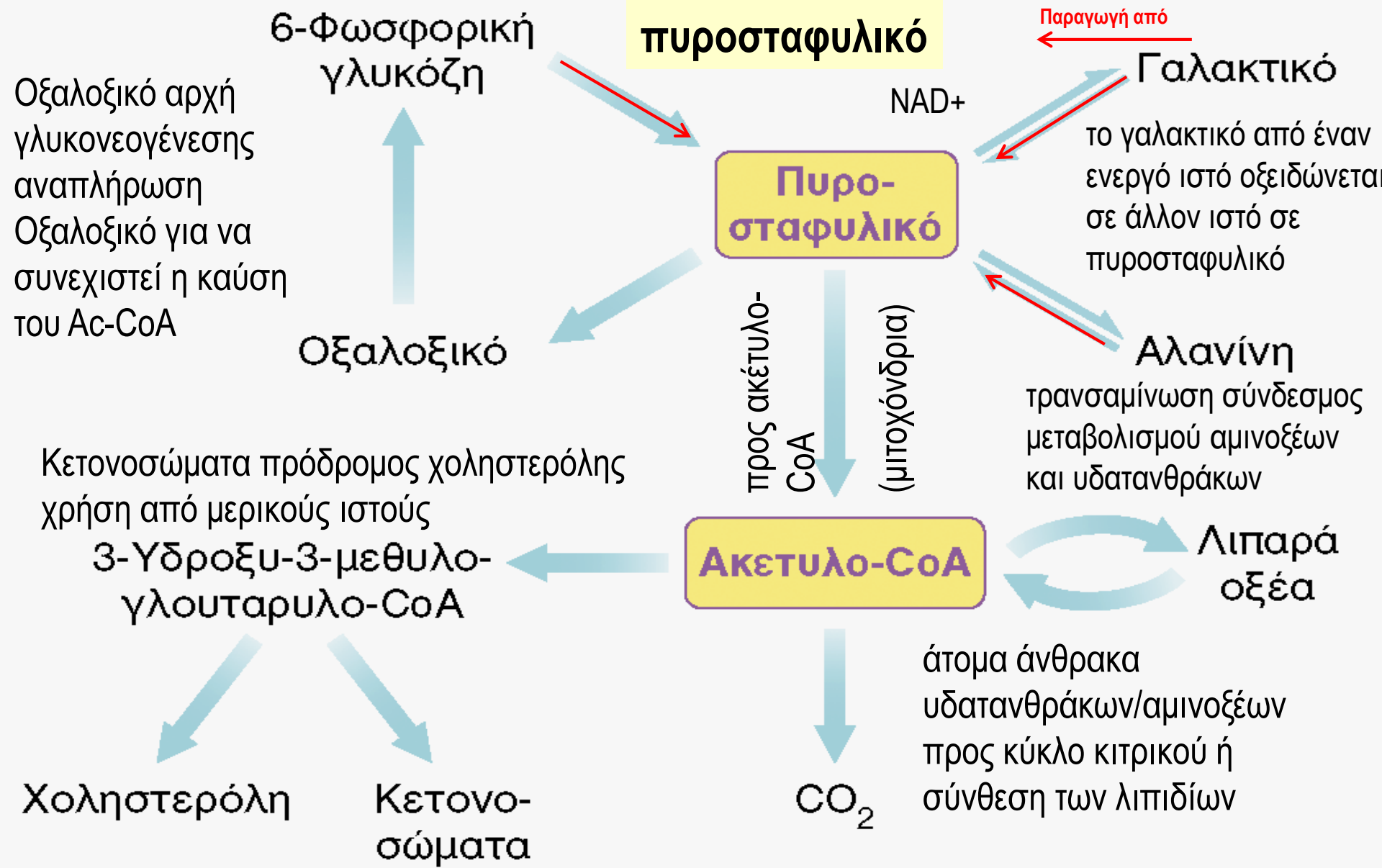


Εικόνα 30.10 Μεταβολικές καταλήξεις της 6-φωσφορικής γλυκόζης.

αφθονία
ATP

ανάγκη ATP
ή
ανθρακικών
σκελετών

NADPH
βιοσυνθέσεις
ή
5-φωσφορική ριβόζη
(νουκλεοτίδια)



Εικόνα 30.11 Κύριες μεταβολικές καταλήξεις του πυροσταφυλικού και του ακετυλο-CoA στα θηλαστικά.

Κάθε όργανο έχει ένα μοναδικό μεταβολικό προφίλ

Επίπεδο οργανισμού εξειδίκευση αύξηση απόδοσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 30.1 Αποθέματα καυσίμων σε έναν κανονικό άνδρα 70 kg

Όργανο-Ιστός	Διαθέσιμη ενέργεια σε kcal (kJ)		
	Γλυκόζη ή γλυκογόνο	Τριακυλογλυκερόλες	Κινητοποιήσιμες πρωτεΐνες
Αίμα	60 (250)	45 (200)	0 (0)
Ήπαρ	400 (1700)	450 (2000)	400 (1700)
Εγκέφαλος	8 (30)	0 (0)	0 (0)
Μύες	1200 (5000)	450 (2000)	24.000 (100.000)
Λιπώδης ιστός	80 (330)	135.000 (560.000)	40 (170)

Πηγή: Κατά G. F. Cahill, Jr. *Clin. Endocrinol. Metab.* 5(1976):398.

Εγκέφαλος

καύσιμο γλυκόζη, σε διαστήματα παρατεταμένης αστίας (κετονοσώματα)
καταναλώνει περίπου 120 gr γλυκόζης ημερησίως (420 kcal), 60% της ενέργειας από το σύνολό του σώματος, σε κατάσταση ηρεμίας
60-70% για τη λειτουργία των μηχανισμών μεταφοράς που διατηρούν τα μεμβρανικά δυναμικά Na^+/K^+ για τη μεταβίβαση των νευρικών ώσεων
γλυκόζη μεταφέρεται μέσω του μεταφορέα γλυκόζης GLUT3 με K_M 1,6mM
συγκέντρωση στο πλάσμα 4,7 mM (που σημαίνει ότι είναι κορεσμένος σε όλες τις καταστάσεις)

Κάθε όργανο έχει ένα μοναδικό μεταβολικό προφίλ
πως αυτό επιτυγχάνεται;

Παράδειγμα
απορρόφησης γλυκόζης

GLUT 1 $K_M = 1 \text{ mM}$

GLUT 2 $K_M = 16 \text{ mM}$

GLUT 3 $K_M = 1,6 \text{ mM}$
εγκέφαλος

GLUT 4 $K_M = 5 \text{ mM}$



$$K_M = [\text{Glu}] \cdot [\text{GLuT}] / [\text{GluGLuT}]$$

Εάν **GLuT** έχει ίδια συγκέντρωση (ποσότητα) σε όλα τα κύτταρα και η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι ίδια (αίμα) παντού **Glu** τότε

Η συγκέντρωση $[\text{GluGLuT}] = [\text{Glu}] \cdot [\text{GLuT}] / K_M$ θα είναι αντίστοιχα 16, 1,6, και 5 φορές μεγαλύτερη για το GLUT 2, GLUT 3 GLUT 4 σε σχέση με το GLUT 1

ΑΙΜΑ

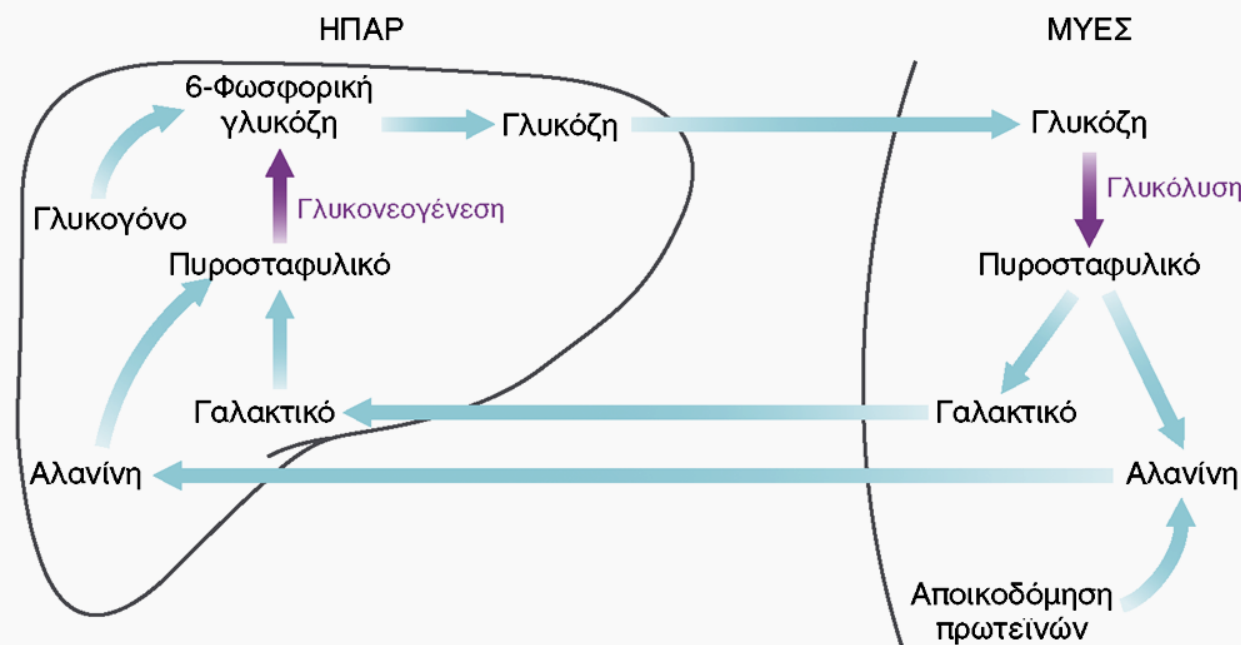
Κυτταρική μεμβράνη

Μύες

κύρια καύσιμα γλυκόζη, λιπαρά οξέα, κετονοσώματα

Μεγάλο απόθεμα γλυκογόνου (1200 kcal) συγκρατούν γλυκόζη, το καύσιμο που προτιμούν, για να το χρησιμοποιήσουν κατά τα διαστήματα έντονης δραστηριότητας

ηρεμούντες μύες το κύριο καύσιμο λιπαρά οξέα (85% των ενεργειακών αναγκών)



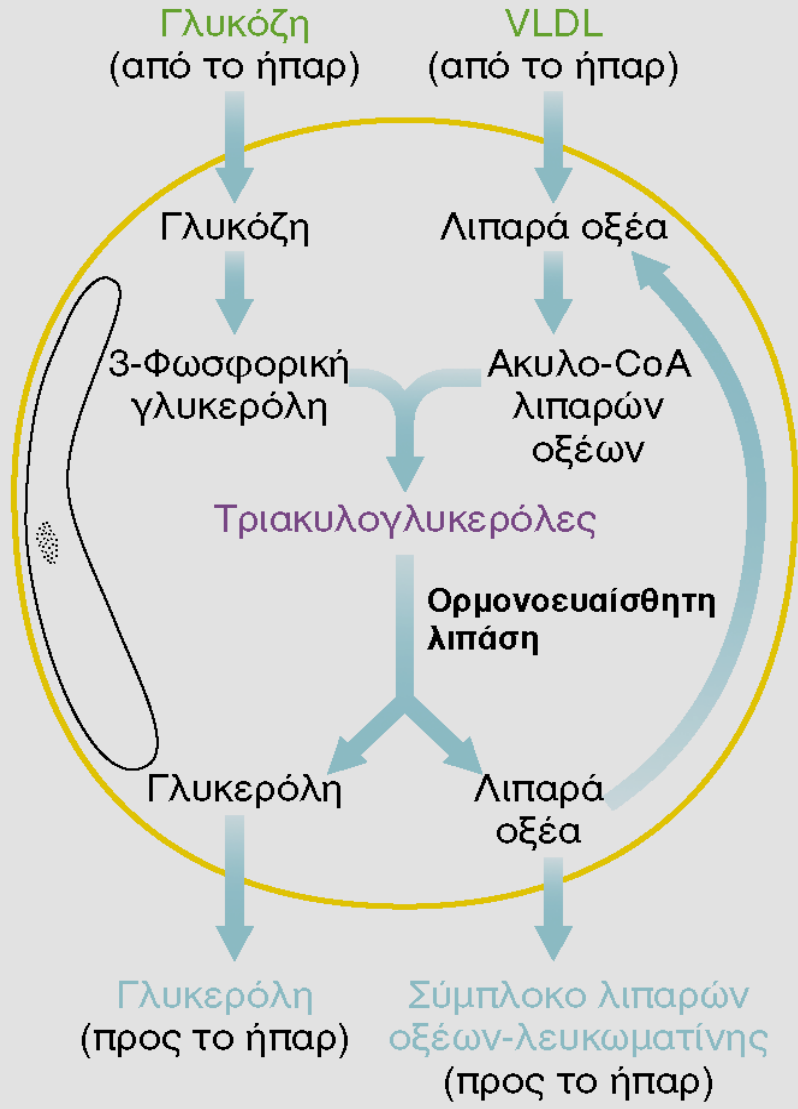
Σε ενεργά συσπώμενο σκελετικό μυ η ταχύτητα γλυκόλυσης ξεπερνά πολύ εκείνη του κύκλου του κιτρικού οξέος μεγάλο μέρος του πυροσταφυλικού αναγεται σε γαλακτικό και οδεύει στο ήπαρ (κύκλος του *Cori*)

Εικόνα 30.12 Ανταλλαγές προϊόντων μεταβολισμού μεταξύ ήπατος και σκελετικών μυών.

Οι μύες μπορούν να “κάψουν” αμινοξέα με διακλαδιζόμενες αλυσίδες αλλά δεν σχηματίσουν ουρία το άζωτο μεταφέρεται υπό την μορφή αλανίνης

Ο **καρδιακός μυς** έχει πολύ διαφορετικό προφίλ, λειτουργεί αποκλειστικά με αερόβιο μεταβολισμό και δεν έχει αποθέματα γλυκογόνου

Χρησιμοποιεί κετονοσώματα, λιπαρά οξέα και γαλακτικό



Λιπώδης ιστός

Οι τριακυλογλυκερόλες αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό αποτελούν μια τεράστια δεξαμενή καυσίμων
 από 70 kg σωματικού βάρους 15 kg λίπος (135.000Kcal, καθημερινές ανάγκες 3.000 Kcal)

Ο λιπώδης ιστός εξειδικεύεται στην εστεροποίηση Λ.Ο. και απελευθέρωση Λ.Ο. από τριακυλογλυκερόλες

Τριακυλογλυκερολες μεταφέρονται από VLDL και διασπώνται εξωτερικά πριν εισέλθουν σε Λ.Ο. το επίπεδο γλυκόζης μέσα στα λιπώδη κύτταρα είναι ένας κύριος παράγοντας που καθορίζει πότε απελευθερώνονται λιπαρά οξέα στο αίμα
Τα λιπώδη κύτταρα χρειάζονται γλυκόζη για τη σύνθεση τριακυλογλυκερολών

Οι τριακυλογλυκερόλες υδρολύονται και επανασυντίθενται διαρκώς στο λιπώδη ιστό

Εικόνα 30.13 Σύνθεση και αποικοδόμηση των τριακυλογλυκερολών από τον λιπώδη ιστό. Τα λιπαρά οξέα φθάνουν στον λιπώδη ιστό ως τριακυλογλυκερόλες που περιέχονται στις λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL).

Οι νεφροί

Κύριος σκοπός η παραγωγή ούρων

το πλάσμα διηθείται 60 φορές ημερησίως και παράγονται μόνον 1-2 λίτρα ουρά γλυκόζη και νερό επαναρροφούνται.

Καταναλώνουν τεράστια ποσά ενέργειας εάν και αποτελούν το 0,5% της μάζας του σώματος καταναλώνουν το 10% του οξυγόνου της κυτταρικής αναπνοής

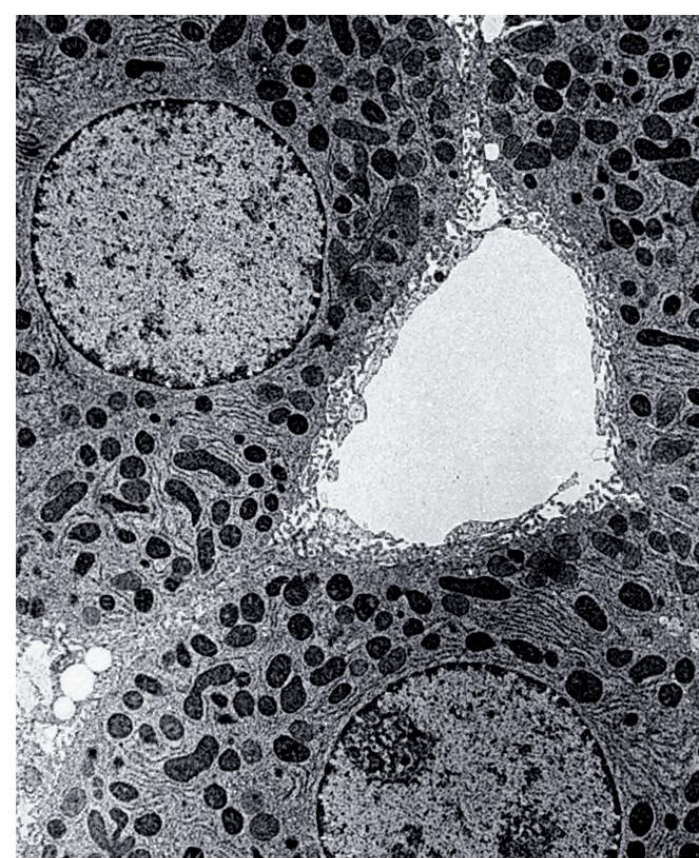
Ο μεταφορέας ωθείται από την βαθμίδωση συγκέντρωσης $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ η οποία με την σειρά της διατηρείται από την ATPάση $\text{Na}^+ - \text{K}^+$

Κατά την αστία οι νεφροί παράγουν τη μίση ποσότητα της γλυκόζης του αίματος

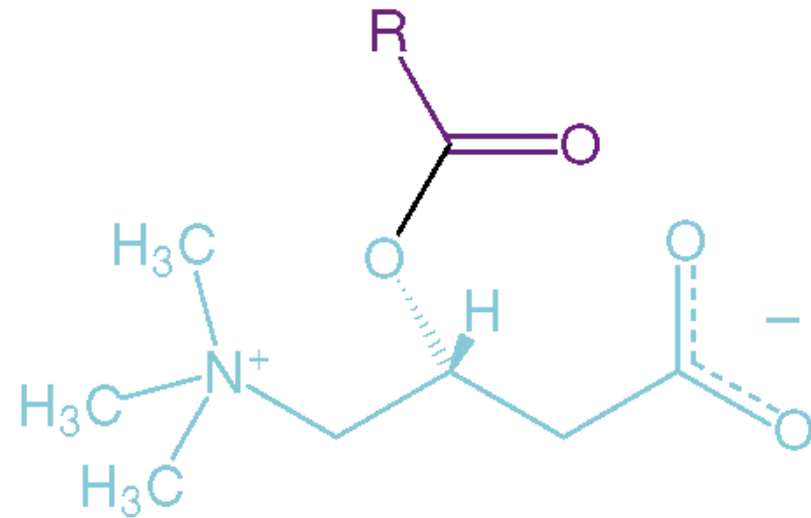
Ήπαρ

Οι μεταβολικές δραστηριότητες του είναι απαραίτητες για την προμήθεια καυσίμων στον εγκέφαλο, τους μύες και τα άλλα περιφερειακά όργανα

Η γλυκόζη προσλαμβάνεται (65%) στο ήπαρ και μετατρέπεται σε 6-P-G μετατρέπεται σε γλυκογόνο (αποθηκεύεται ~ 400Kcal) εάν υπάρχει περίσσια μετατρέπεται σε Ac-CoA



Λιπαρά οξέα μακρίας αλυσίδας εισέρχονται στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων (όπου γίνεται η β-οξείδωση) μόνο εάν εστεροποιηθούν σε **ακυλοκαρνιτίνη (AcK)**



Ακυλοκαρνιτίνη λιπαρών οξέων

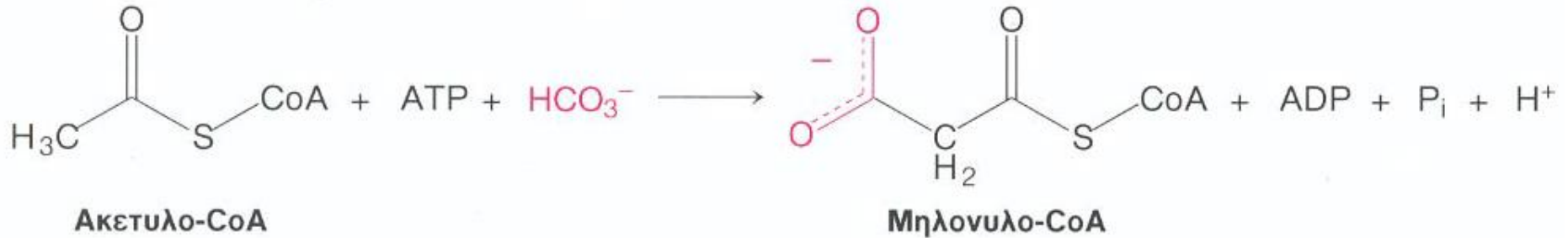
Τύχη των λιπαρών οξέων που εισέρχονται στο ήπαρ



Εικόνα 30.14 Ηλεκτρονιομικρογραφία ηπατικών κυττάρων. Το ήπαρ παίζει ουσιαστικό ρόλο στην ολοκλήρωση του μεταβολισμού. [Ευγενική προσφορά Dr. Ann Hubbard.]

Ήπαρ

Η ακυλομεταφοράση I της καρνιτίνη σχηματίζει την **AcK** και αναστέλλεται από το **μηλονουλο-CoA** (το καθοριστικό ενδιάμεσο στην σύνθεση Λ.Ο. στο κυτόπλασμα)



Περίσσια **μηλονουλο-CoA** τα νεοσυντιθέμενα Λ.Ο. παραμένουν/εξάγονται στο κυτόπλασμα και εστεροποιούνται προς τριακυλογλυκερολες

Αμινοξέα στο Ήπαρ

Απορροφούνται και χρησιμοποιούνται κατά προτεραιότητα σε σύνθεση αμινοξέων και δευτερευόντως στον καταβολισμό

Πώς αμινοξέα χρησιμοποιούνται για σύνθεση αντί για καύσιμο;

Η τιμή K_M για τις συνθετάσες αμινοακυλο-tRNA είναι χαμηλότερες από τις αντίστοιχες των ένζυμων καταβολισμού των αμινοξέων

το ήπαρ δεν μπορεί να αφαιρέσει άζωτο από αμινοξέα με διακλαδιζόμενες αλυσίδες (σε αντίθεση με τους μυς)

Κατά τον καταβολισμό πρώτα απομακρύνεται το N το ήπαρ εκκρίνει 20-30 g ούριας τα α-κετοξέα που παράγονται χρησιμοποιούνται στην γλυκονεογένεση και στην σύνθεση Λ.Ο.

Η πρόσληψη τροφής και η ασιτία επάγουν μεταβολικές αλλαγές

Ένας κύριος στόχος των πολλών βιοχημικών μεταβολών στην σίτιση και την ασιτία είναι η διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης

Η μετά-απορροφητική κατάσταση (well fed ή post-absorptive state)

γλυκόζη, αμινοξέα και λιπίδια (μέσω λεμφικού) μεταφέρονται στο αίμα. Η μεταγευματική κατάσταση οδηγεί στην έκκριση **ινσουλίνης** (διεγείρεται από την γλυκόζη):

σηματοδοτεί κατάσταση επάρκειας (καταστέλλει γλυκονεογενεση στο ήπαρ), διεγείρει την αποθήκευση των καυσίμων (γλυκογόνο), τη σύνθεση των πρωτεϊνών και Λ.Ο. με ποικίλους τρόπους

Ο άλλος ρυθμιστής είναι η **Γλυκαγόνη**

Το ήπαρ παράγει 6-φωσφορική γλυκόζη πιο γρήγορα όταν αυξάνεται το επίπεδο της γλυκόζης του αίματος γιατί τότε οι καταλυτικές θέσεις της **γλυκοκινάσης** είναι κορεσμένες

Η αύξηση της 6-φωσφορική γλυκόζης σε συνδυασμό με τη δράση της ινσουλίνης οδηγούν στην αύξηση του αποθηκευμένου γλυκογόνου.

Η περίσσεια γλυκόζης μετατοπίζει αλλοστερικά το σύστημα αποικοδόμησης γλυκογόνου (**φωσφορυλάση** α πρώτο βήμα καταβολισμού) σε ανενεργό.

Υψηλά επίπεδα **ινσουλίνης** προάγει την είσοδο γλυκόζης στον λιπώδη και στον μυϊκό ιστό

Στο λιπώδη ιστό η G παράγει 3-P- γλυκερόλη για την σύνθεση τριακυλογλυκερολών

Στο μυϊκό ιστό διεγείρει τη σύνθεση και αναστέλλει την ενδοκυττάρια αποικοδόμηση των πρωτεϊνών

αρχική περίοδος νηστείας (early fasting state)

Το επίπεδο γλυκόζης μειώνεται και η έκκριση ινσουλίνης και έκκριση **γλυκαγόνης** (απόκριση στο χαμηλό επίπεδο της γλυκόζης του αίματος κατάσταση νηστείας)
κύριο όργανο-στόχος της γλυκαγόνης το ήπαρ

- Διεγείρει την αποικοδόμηση και αναστέλλει την σύνθεση πυροδοτώντας τον καταρράκτη αντιδράσεων της κυκλικής AMP → φωσφορυλίωση της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου (ενεργοποίηση)
- Αναστέλλει την σύνθεση Λ.Ο. μειώνοντας την παραγωγή πυροσταφιλικού και την δραστικότητα της καρβοξυλάσης του Ac-CoA
- Διεγείρει την γλυκονεογένεση μειώνοντας τα επίπεδα 2,6-διφωσφορικής γλυκόζης

Αποτέλεσμα σημαντικά αυξημένη απελευθέρωση G στο αίμα από το ήπαρ

Με τις παραπάνω ρυθμίσεις έχουμε τα ακόλουθα :

Της κινητοποίησης του γλυκογόνου για την παραγωγή γλυκόζης και την απελευθέρωση της τελευταίας στο ήπαρ

Της απελευθέρωσης λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό και

Της αλλαγής στη χρήση καύσιμων μορίων από γλυκόζη σε λιπαρά οξέα από τους μυς και το ήπαρ

Αποτέλεσμα **επίπεδο της γλυκόζης του αίματος παραμένει στα ή άνω των 4,5 mM**

Εξάντληση των αποθεμάτων γλυκογόνου ήπαρ

- Η γλυκονεογενεση συνεχίζεται χρησιμοποιώντας γαλακτικό και αλανίνη
- Ο εγκέφαλος οξειδώνει πλήρως την γλυκόζη σε CO_2 και H_2O
- Η γλυκερόλη από τον λιπώδη ιστό παρέχει μικρές ποσότητες από αλυσίδες άνθρακα οι υπόλοιπες απαιτήσεις ικανοποιούνται από υδρόλυση μυϊκών πρωτεϊνών

Κατάσταση Επανασίτισης

Το λίπος μεταβολίζεται όπως και στην κατάσταση σίτισης

Το ήπαρ δεν απορροφά γλυκόζη αλλά την αφήνει για τους περιφερειακούς ιστούς

Το ήπαρ συνεχίζει να παράγει γλυκόζη αλλά τώρα την χρησιμοποιεί για την αναπλήρωση των αποθεμάτων γλυκογόνου

Οι μεταβολικές προσαρμογές στην παρατεταμένη ασιτία ελαχιστοποιούν την αποικοδόμηση πρωτεϊνών

70kg σωματικού βάρους με 15kg λίπος φτάνουν 1-3 μήνες τα αποθέματα υδατ/κων για 1 ημέρα

Η **πρώτη προτεραιότητα** του μεταβολισμού κατά την περίοδο ασιτίας είναι να παράσχει **αρκετή ποσότητα γλυκόζης** (να διατηρηθεί επάνω από **2,2mM**) στον εγκέφαλο και σε άλλους ιστούς οι οποίοι εξαρτώνται απολύτως από το συγκεκριμένο καύσιμο μόριο (ερυθροκύτταρα)

Η περισσότερη ενέργεια είναι σε μορφή λιπιδίων, τα **Λ.Ο.** δεν μπορούν να μετατραπούν σε **G** γιατί το Ac-CoA δεν μπορεί να μετατραπεί σε πυροσταφυλικό.

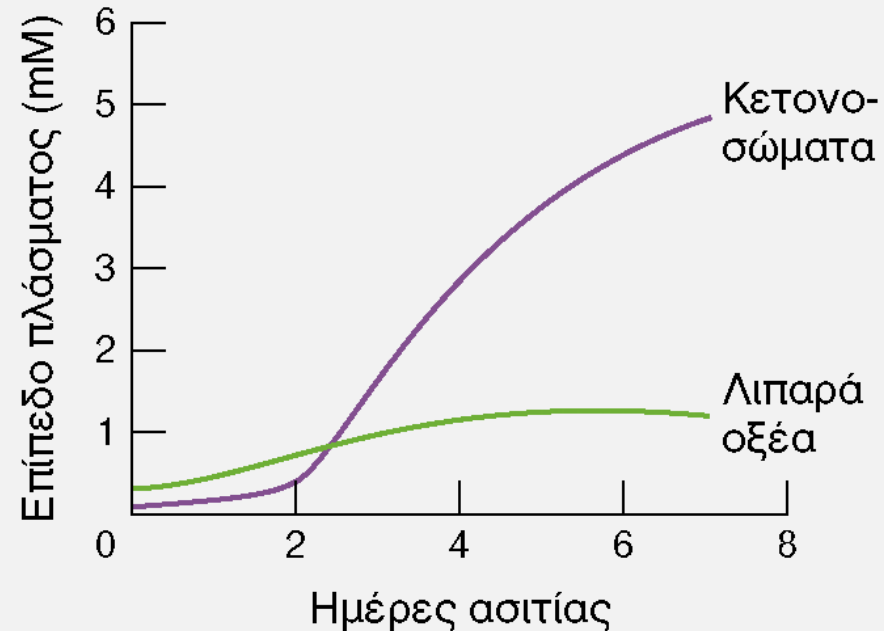
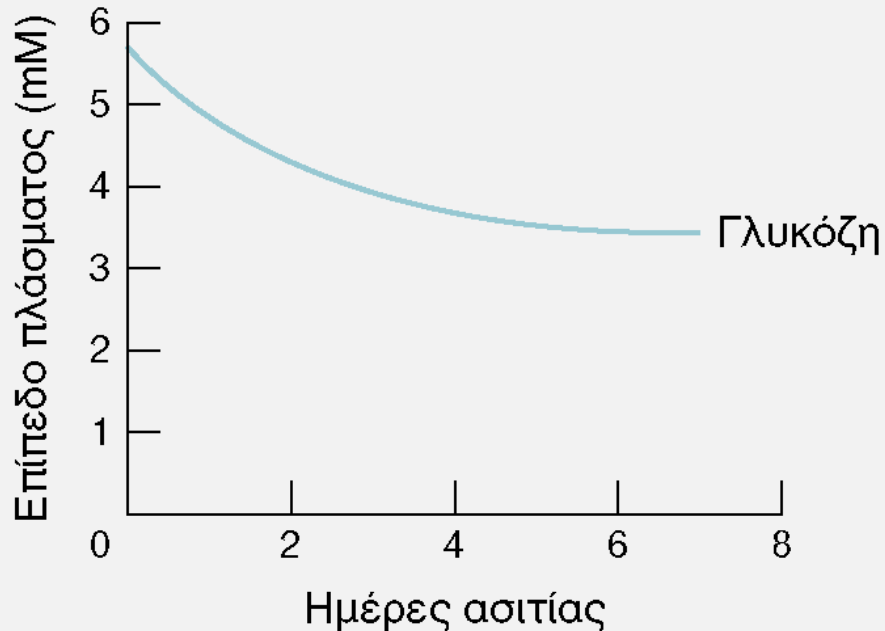
Η **γλυκερόλη** μπορεί να μετατραπεί σε **G** αλλά η διαθέσιμη ποσότητα είναι μικρή άλλη εν δύναμη πηγή είναι τα **αμινοξέα** από την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών (δεν αποθηκεύονται όποτε όταν αποικοδομούνται χάνουν την λειτουργία τους)

Η **δεύτερη προτεραιότητα** του οργανισμού κατά τον μεταβολισμό σε περιόδους ασιτίας είναι η **διατήρηση των πρωτεϊνών**, η οποία επιτυγχάνεται με την αλλαγή του χρησιμοποιούμενου καύσιμου μορίου από γλυκόζη σε **Λ.Ο.** και **κετονοσώματα**

Αλλαγές σε επίπεδο μεταβολισμού (μεταβολίτες)

Η πρώτη μέρα ασιτίας μοιάζει με την ολονυκτία νηστεία: μειωμένη ινσουλίνη - αυξημένη γλυκαγόνη κινητοποίηση των **τριακυλογλυκερολών** στο **λιπώδη ιστό** και η **γλυκονεογένεση** στο **ήπαρ** το ήπαρ αποκτά ενέργεια για τις δικές του ανάγκες από την οξείδωση λιπαρών οξέων τα οποία απελευθερώνονται από το λιπώδη ιστό

Οι συγκεντρώσεις **Ac-CoA** και **κιτρικού** αυξάνονται → **αναστολή της γλυκόλυσης**



Εικόνα 30.16 Επιλογή καύσιμων μορίων κατά τη διάρκεια ασιτίας. Το επίπεδο των λιπαρών οξέων και των κετονοσώματων στο πλάσμα του αίματος αυξάνεται κατά τη διάρκεια ασιτίας, ενώ εκείνο της γλυκόζης μειώνεται.

Αλλαγές σε επίπεδο ιστών

μυϊκός ιστός αλλάζει τη χρήση καύσιμων μορίων από γλυκόζη σε λιπαρά οξέα
εγκέφαλος αρχίζει να καταναλώνει σημαντικές ποσότητες ακετοξικού αντί γλυκόζης

ΠΙΝΑΚΑΣ 30.2 Μεταβολισμός καυσίμων σε περίοδο ασιτίας

Ανταλλαγές καυσίμων και κατανάλωση	Ποσότητες που παράγονται ή καταναλώνονται σε 24 ώρες (σε γραμμάρια)	
	τρίτη ημέρα	τεσσαρακοστή ημέρα
<i>Καύσιμα που χρησιμοποιούνται από τον εγκέφαλο</i>		
Γλυκόζη	100	40
Κετονοσώματα	50	100
Χρήση γλυκόζης από τον υπόλοιπο οργανισμό	50	40
<i>Κινητοποίηση καυσίμων</i>		
Λιπόλυση στον λιπώδη ιστό	180	180
Αποικοδόμηση μυϊκών πρωτεϊνών	75	20
<i>Καύσιμα που εξάγονται από το ήπαρ</i>		
Γλυκόζη	150	80
Κετονοσώματα	150	150

Μετά από αρκετές βδομάδες, τα κετονοσώματα γίνονται κύρια πηγή καυσίμων για τον εγκέφαλο
τα κετονοσώματα (διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό) είναι τα ισοδύναμα των Λ.Ο.

Η αποτελεσματική μετατροπή των λιπαρών οξέων σε κετονοσώματα από το ήπαρ και η
χρησιμοποίησή τους από τον εγκέφαλο μειώνει ουσιαστικά την ανάγκη για γλυκόζη
(συνεπώς αποικοδομείται μικρότερη ποσότητα μυϊκών πρωτεϊνών από ότι την πρώτη ημέρα)

εξάντληση των **τριακυλογλυκερολών**

οδηγεί σε αποικοδόμηση των **πρωτεϊνών** ⇔ δυσλειτουργία καρδιάς, ήπατος, νεφρών

Θερμιδική ομοιόσταση: ένα μέσον ρύθμισης της μάζας του σώματος

Το αίτιο της παχυσαρκίας είναι στην συντριπτική του πλειοψηφία απλό:
καταναλώνεται περισσότερη τροφή από όση χρειάζεται

Τα βιοχημικά μέσα ελέγχου της διατήρησης της θερμικής ομοιόστασης και της όρεξης
είναι περίπλοκα αλλά υπάρχουν δυο σηματοδοτικά μόρια

Ινσουλίνη και λεπτίνη

Λεπτίνη 146 A.O. εκκρίνεται από τα λιπώδη κύτταρα σε ευθεία αναλογία από την μάζα λίπους
πρόσληψη ενέργειας / δαπάνη ενέργειας ανάλογη με την έκκριση **ινσουλίνης** και **λεπτίνης**
(κατανάλωση ή αύξηση λιπώδους ιστού)

Δρα στο υποθάλαμο για την παραγωγή σημάτων κορεσμού

Ποντίκια **∅ λεπτίνη** παχύσαρκα → χορήγηση λεπτίνης ⇔ **μείωση** βάρους

Ποντίκια με λεπτίνη **∅ υποδοχέα** χορήγηση λεπτίνης ⇔ καμία αλλαγή βάρους

Σακχαρώδης διαβήτης

Η γλυκόζη υπερπαράγεται από το ήπαρ και χρησιμοποιείται σε μικρότερη έκταση από τα άλλα όργανα

Διαβήτης τύπου 1 (ινσουλοεξαρτώμενος)

Καταστροφή κυττάρων β του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη
Ανεπάρκεια ινσουλίνης παρεμποδίζει την είσοδο της G στα κύτταρα (επιδρώντας τους GLUT4)
Το ήπαρ παραμένει σε κατάσταση γλυκονεογενεσης και διασπά και γλυκογόνο το οποίο ελευθερώνει περισσότερο G στο αίμα

Η περίσσεια G απελευθερώνεται με τα ούρα (σακχαρώδης διαβήτης) γιατί η συγκέντρωση στο αίμα είναι μεγαλύτερη από αυτή που μπορούν να απορροφήσουν τα νεφρά. Μαζί με την G απεκκρίνεται και νερό (αίσθηση πείνας και δίψας)
Αφού η χρήση υδατανθράκων παρεμποδίζεται χρησιμοποιούνται λίπη και πρωτεΐνες \rightarrow μεγάλες ποσότητες Ac-CoA (αλλά δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον Κ.Κ.Ο. λόγω έλλειψης οξαλοξικού (τα θηλαστικά συνθέτουν οξαλοξικό από το πυροσταφιλικό αλλά όχι από το Ac-CoA

Διαβήτης τύπου 2 (μη ινσουλοεξαρτώμενος) συνήθως εμφανίζεται σε παχύσακρους ενήλικες

Το καύσιμο κατά την άσκηση καθορίζεται από την ένταση και την διάρκεια της δραστηριότητας

Η ATP και η φωσφορική κρεατίνη παρέχουν ενέργεια για 5-6 δεπ/τα

ΠΙΝΑΚΑΣ 30.3 Πηγές καυσίμων για τη σύσπαση μυών

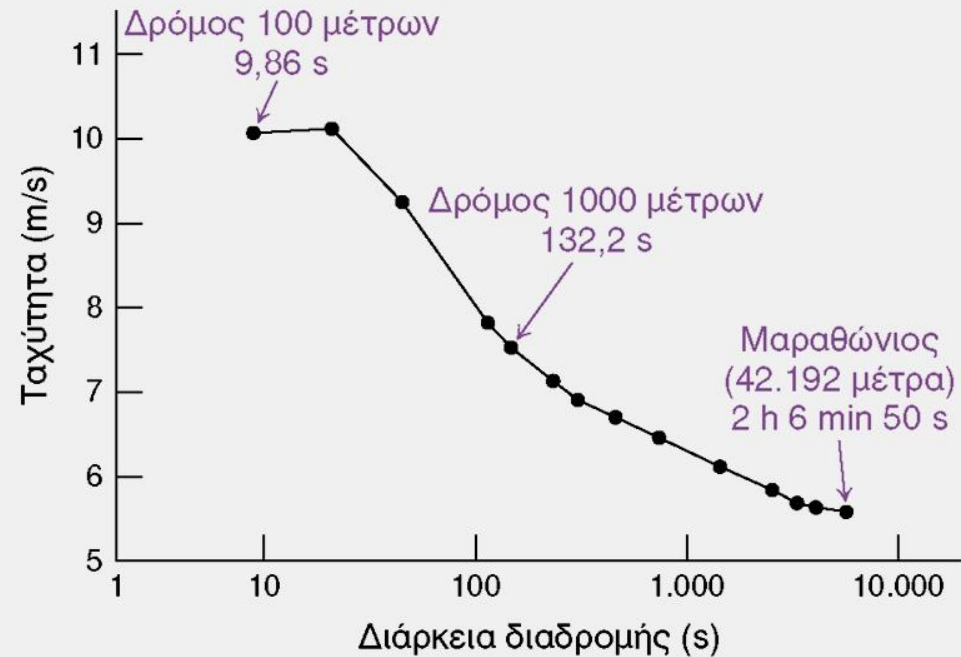
Πηγή καυσίμων	Μέγιστη ταχύτητα παραγωγής ATP (mmol/s)	Ολικός διαθέσιμος ~P (mmol)
Μυϊκή ATP		223
Φωσφορική κρεατίνη	73,3	446
Μετατροπή μυϊκού γλυκογόνου σε γαλακτικό	39,1	6.700
Μετατροπή μυϊκού γλυκογόνου σε CO ₂	16,7	84.000
Μετατροπή ηπατικού γλυκογόνου σε CO ₂	6,2	19.000
Μετατροπή λιπαρών οξέων λιπώδους ιστού σε CO ₂	6,7	4.000.000

Σημείωση: Τα αποθέματα καυσίμων έχουν υπολογιστεί για ένα άτομο 70 kg, με μυϊκή μάζα 28 kg.

Πηγή: Κατά E. Hultman και R. C. Harris. In *Principles of Exercise Biochemistry*, J. R. Poortmans (Ed.). (Karger, 1988), pp. 78-119.

Παραγωγή γαλακτικού οξέος (pH αίματος από 7,42 σε 7,24) περισσότερο χρόνο θα οδηγούσε σε οξέωση

Τρέξιμο ενός μαραθώνιου απαιτεί (150 mol ATP) την συνεργασία μυών, ήπατος και λιπώδους ιστού



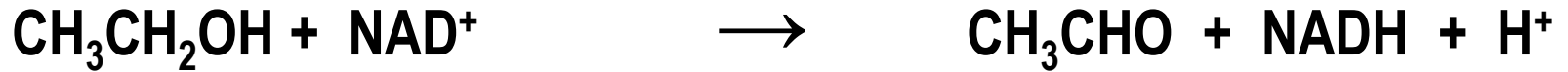
Εικόνα 30.19 Εξάρτηση της ταχύτητας ενός δρομέα από τη διάρκεια της διαδρομής. Οι τιμές που αναφέρονται αποτελούν τα αντίστοιχα παγκόσμια ρεκόρ στίβου.

Το σύνολο των αποθεμάτων γλυκογόνου παρέχει 103 mol ATP όποτε απαιτείται και καύση λιπαρών οξέων που είναι πολύ αργή και μειώνει την παραγωγή (κατανάλωση) ενέργειας (ταχύτητας) ανά μονάδα χρόνου

Σε αγώνα 100μ (~10δεπ/τα) το ATP μειώνεται από 5,2mM σε 3,7mM και η φωσφορική κρεατίνη από 9,1mM σε 2,6mM

Η αιθανόλη αλλάζει το μεταβολικό σχήμα στο Ήπαρ

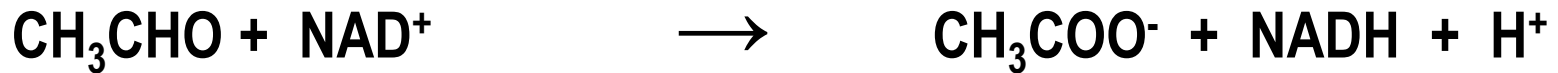
Αλκολική αφυδρογονάση



αιθανόλη

Ακεταλδεύδη

Αφυδρογονάση της αλδεύδης



Ακεταλδεύδη

οξικό

Μεγάλες ποσότητες NADH αναστέλουν την μετατροπή του γαλακτικού σε πυροσταφυλικό (αποτέλεσμα συσσώρευση γαλακτικού)



Το Ac-CoA δεν μεταβολίζεται στον Κ.Κ.Ο. γιατί οι μεγάλες ποσότητες NADH αναστέλουν την ισοκιτρική αφυδρογονάση και την α-κετογλουταρική αφυδρογονάση (αποτέλεσμα σχηματισμός κετονοσωμάτων επιδείνωση των όξινων συνθηκών)