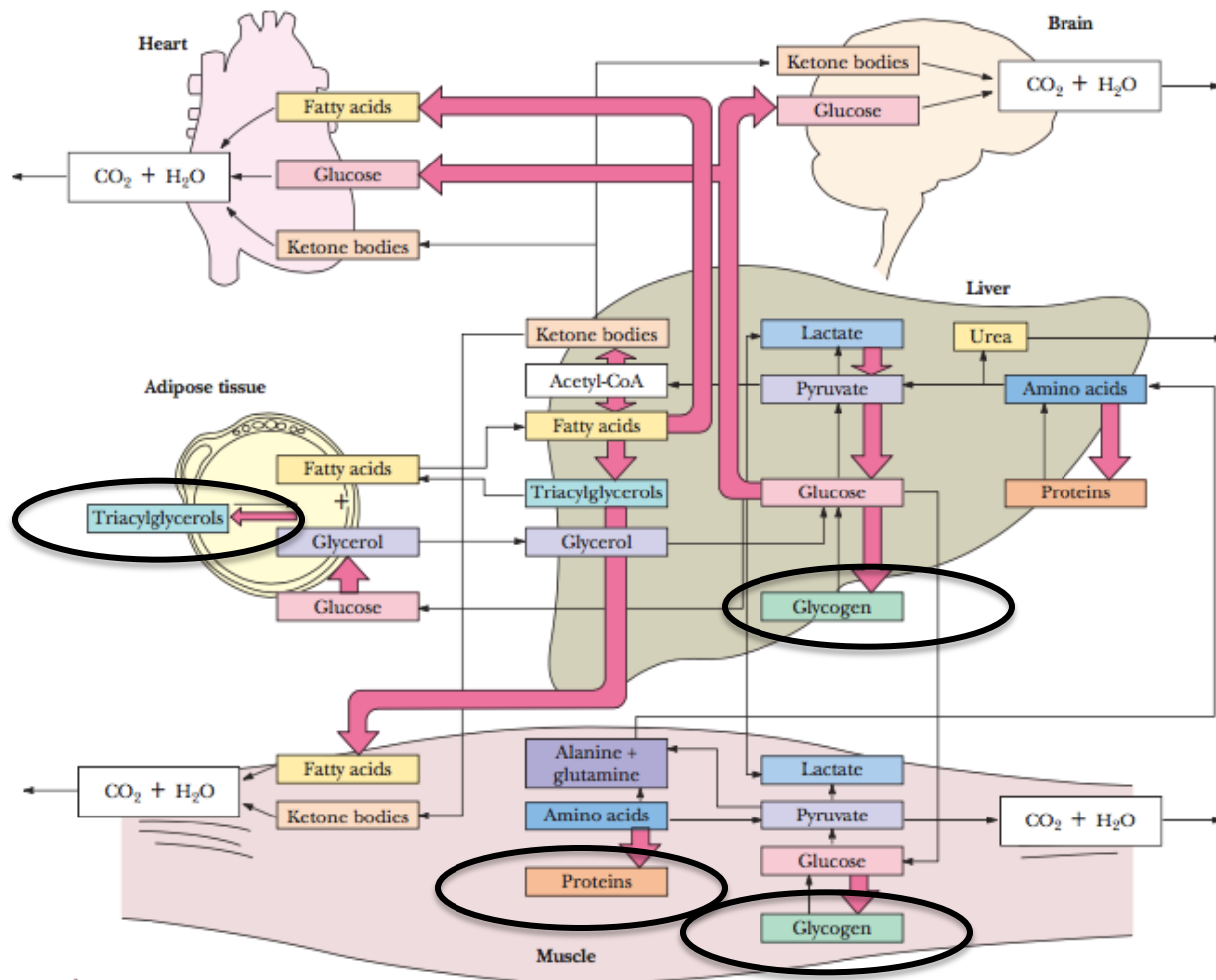


ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ



Red arrows indicate preferred routes in the well-fed state

FIGURE 27.7 Metabolic relationships among the major human organs.

αποθήκες

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ PROFILE ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ (1)

Οι διάφοροι ιστοί έχουν διαφορετικές ενεργειακές ανάγκες που τις καλύπτουν με διαφορετικούς τρόπους.

ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ :

- Καταναλώνει 20% συνολικού O_2 , αν και αποτελεί μόνο 2% μάζας σώματος.

- Δεν αποθηκεύει καύσιμα**

- καταναλώνει μόνο γλυκόζη, K_M μεταφορέα γλυκόζης

GLUT3=1.6mM, ([γλυκόζη αίμα] = 4.7mM)

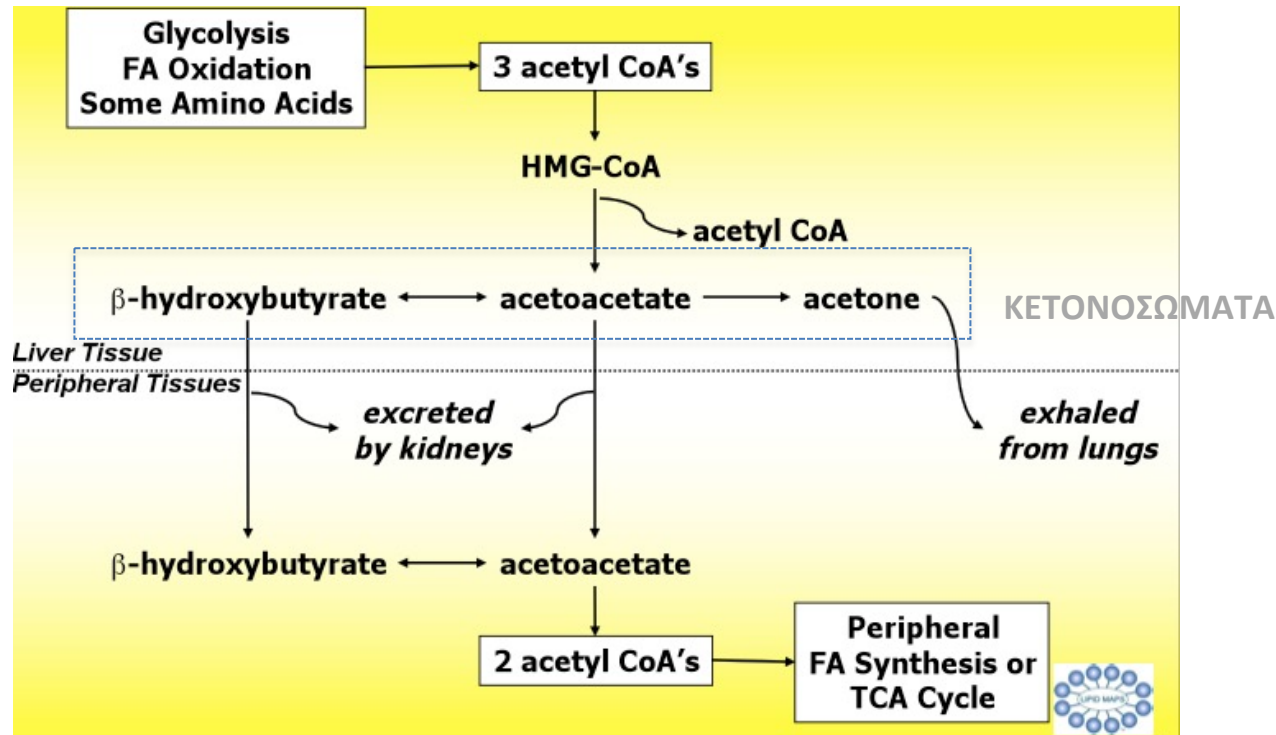
- εκτός από τις καταστάσεις παρατεταμένης ασιτίας, όταν καταναλώνει **κετονοσώματα**.

- **κατανάλωση ενέργειας** για διατήρηση μεμβραν. δυναμικών Na^+/K^+ (νευρ. ώσεις)

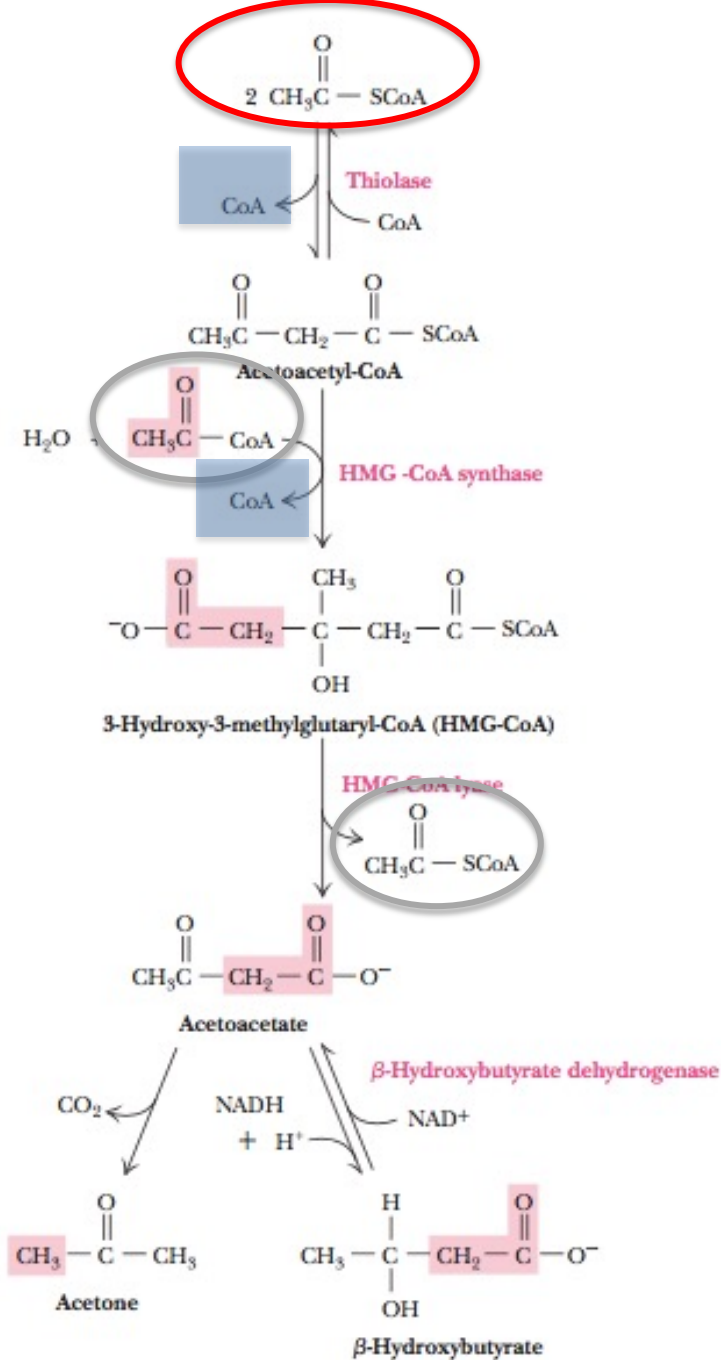


ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΑ (ακετοξικό και β-υδροξυ-βουτυρικό και ακετόνη)

- Υδατοδιαλυτά παράγωγα της οξείδωσης των λ.ο.
- Συνθέτονται στο **ήπαρ** και στα **νεφρά** κατά την **παρατεταμένη ασιτία**.



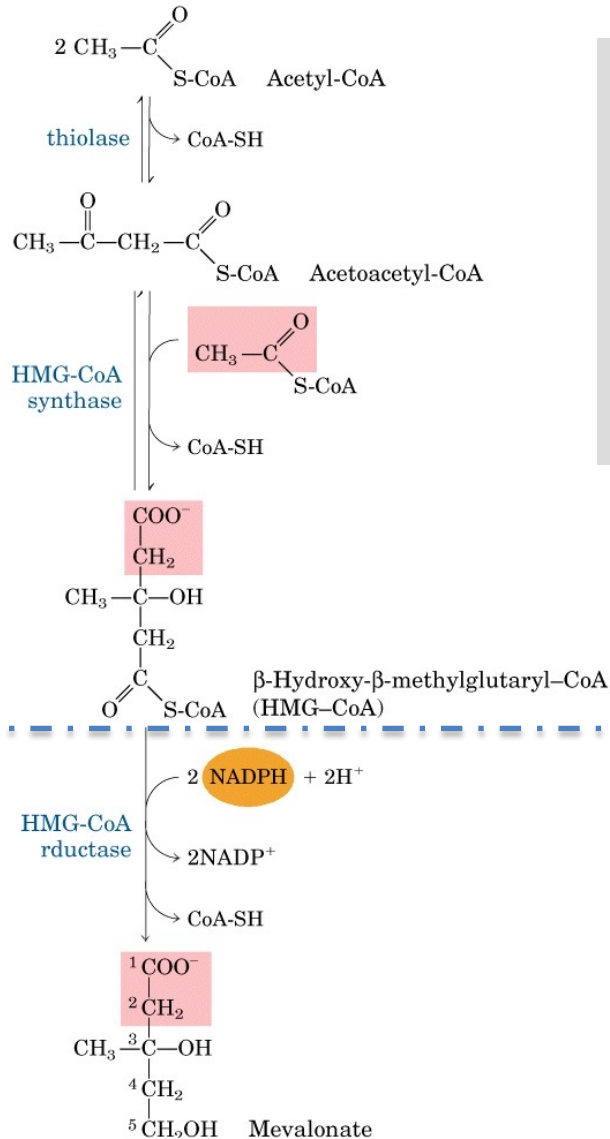
- Τα κετονοσώματα «εξάγονται» από το ήπαρ,
- μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στους άλλους ιστούς,
- όπου και μετατρέπονται και πάλι σε ακετυλο-CoA



ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΩΝ (μήτρα μιτοχονδρίων ήπατος)

- **2 acetyl-CoA καταναλώθηκαν και 2 CoA απελευθερώθηκαν**
- Η **θειολαση** είναι ένζυμο της β – οξειδωσης
- **Οι 2 πρώτες αντιδράσεις απαντούν στη σύνθεση της χοληστερόλης**
- Τα κετονοσώματα (ακετοξικό και β-υδροξυ-βουτυρικό) κυκλοφορούν στο αίμα χωρίς συμμετοχή πρωτεϊνών

Σύνθεση χοληστερόλης κυτταρόπλασμα



- Η θειολαση (1^ο ένζυμο) ένζυμο της β -οξειδωσης
- Οι 2 πρώτες αντιδράσεις είναι ίδιες

Σύνθεση κετονοσωματίων μήτρα μιτοχονδρίων

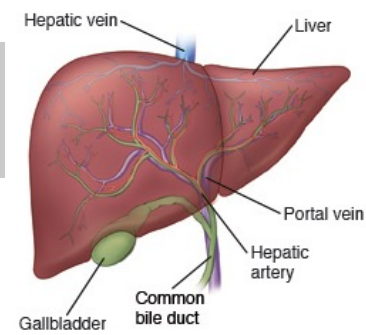
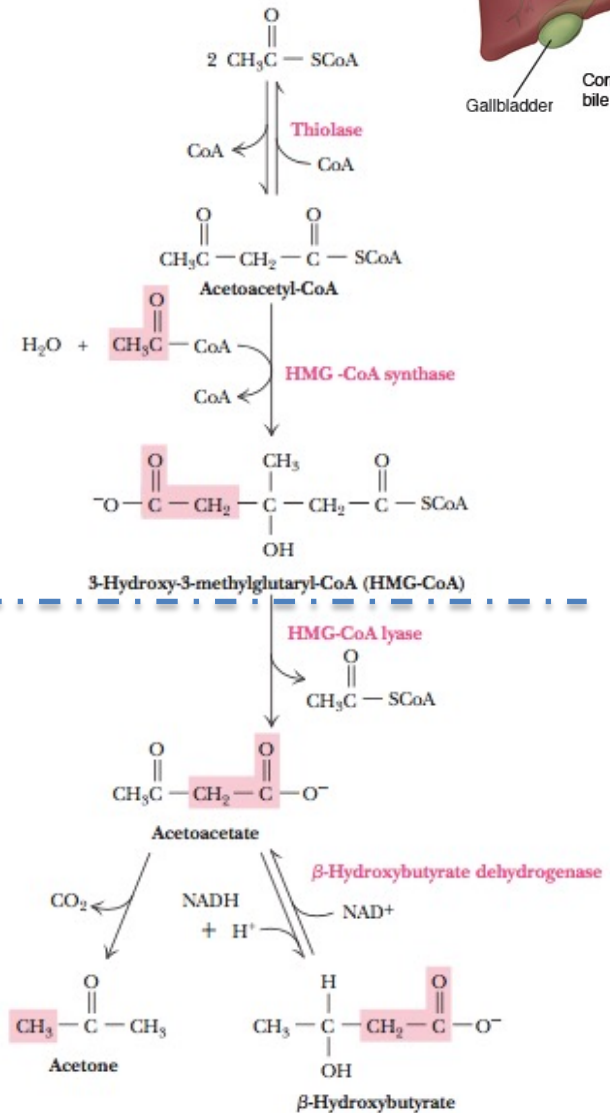
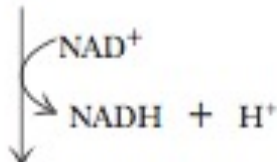
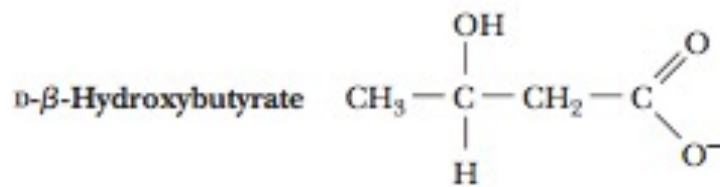
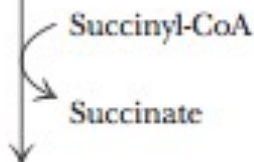
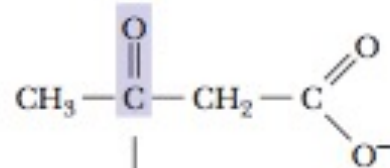


FIGURE 23.26 The formation of ketone bodies, synthesized primarily in liver mitochondria.



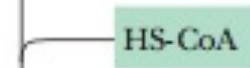
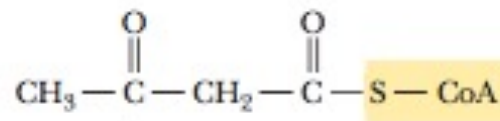
β -Hydroxybutyrate dehydrogenase

Acetoacetate



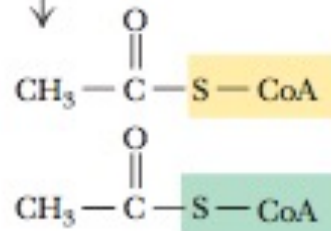
3-Ketoacyl-CoA transferase

Acetoacetyl-CoA



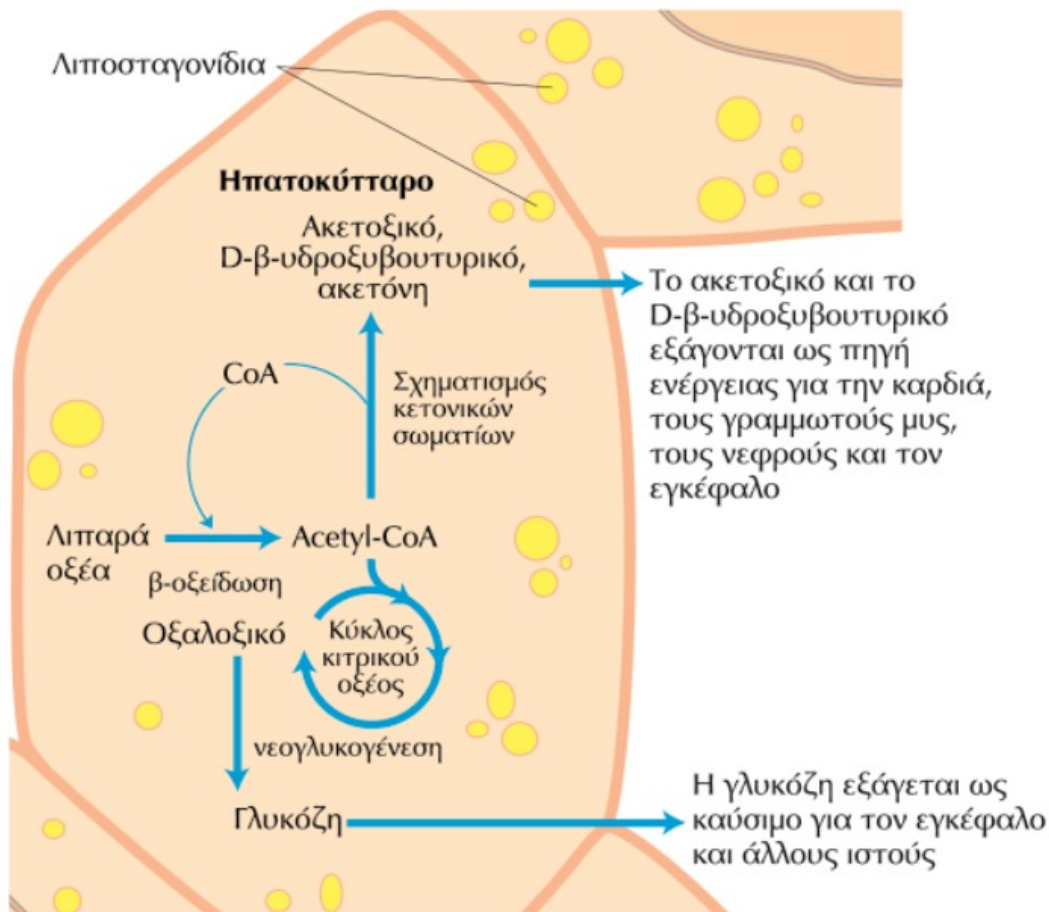
Thiolase

2 Acetyl-CoA



Σε καταστάσεις παρατεταμένης ασιτίας
ο εγκέφαλος καταναλώνει **ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΑ**.

FIGURE 27.8 Ketone bodies such as β -hydroxybutyrate provide the brain with a source of acetyl-CoA when glucose is unavailable.



ΕΙΚΟΝΑ 17-20 Σχηματισμός και εξαγωγή κετονοσωμάτων από το ήπαρ. Οι καταστάσεις που προάγουν τη γλυκονεογένεση (ανεξέλεγκτος διαβήτης, ισχυρά μειωμένη πρόσληψη τροφής) επιβραδύνουν τον κύκλο του κιτρικού οξέος (αντλώντας οξαλοξικό) και επάγουν τη μετατροπή του ακετυλο-CoA σε ακετοξικό. Το συνένζυμο A που απελευθερώνεται επιτρέπει τη συνεχιζόμενη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων.

Καταστασεις που εχουν εξαντληθεί υποστρώματα για γλυκονεογένεση, Και ο κυκλος Krebs επιβραδυνεται, Και Τα λιπ οξέα η μόνη πηγή ενέργειας.##

•ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΩΝ

- Η παραγωγή και εξαγωγή των ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΩΝ **απελευθερώνει CoA** που είναι απαραίτητο για τη συνέχιση Της β- οξείδωσης των λιπαρών οξέων **στο ήπαρ** Και **εξάγει (καύσιμο) ακετυλο CoA για άλλους ιστούς**

•ΠΡΟΣΟΧΗ !!

Η περίσσεια κετονοσωμάτων στο αίμα
(ή/ και η βραδεία αξιοποίησης τους από τους ιστούς)
μπορεί να προκαλέσει **κέτο-οξέωση**
(πτώση pH του αίματος)

ΜΥΕΣ

Χρησιμοποιούν ως καύσιμα :

- Γλυκόζη από διατροφή
- γλυκόζη από αποθέματα γλυκογόνου (γλυκογονόλυση)
- λιπαρά οξέα από αποθ. λίπος (TAGs)
- λιπαρά οξέα από λιποπρωτεΐνες (chylomicrons and VLDL)
- κετονοσώματα (από ήπαρ κατα την ασιτία)

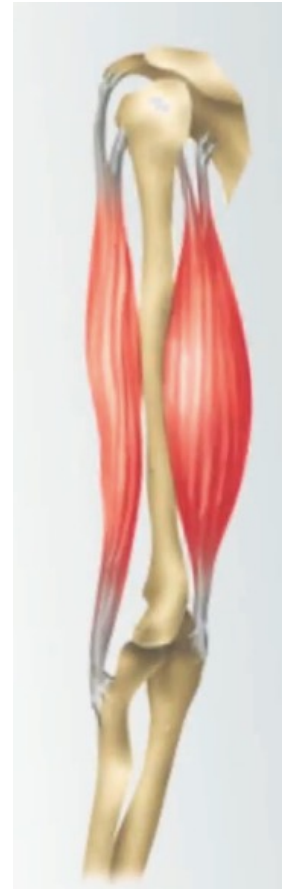
Η επιλογή των καυσίμων εξαρτάται από :

- τύπο μυών
- ασιτία ή όχι
- ηρεμία ή άσκηση

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ PROFILE ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ (1)

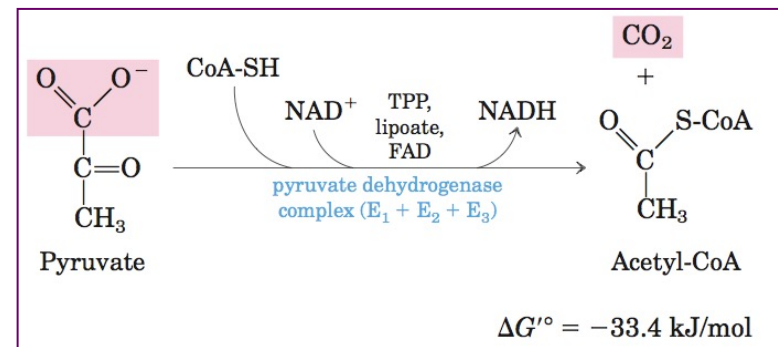
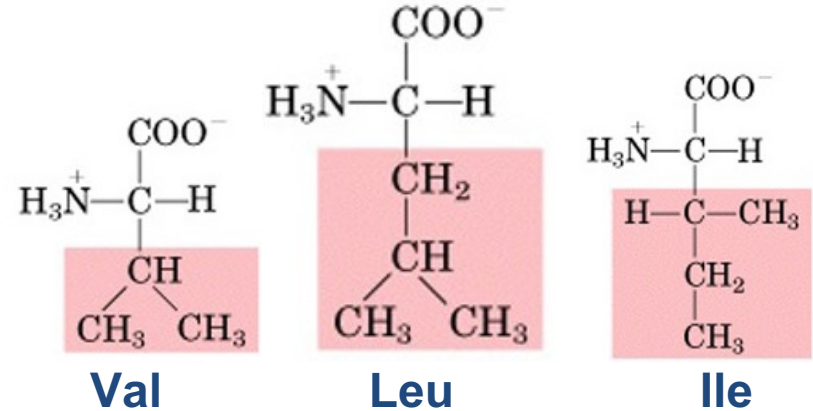
ΣΚΕΛΕΤΙΚΟΙ ΜΥΕΣ:

- **40%** συνολικής μάζας σώματος
- **βασικός ιστός-στοχος ινσουλίνης**
- **Η ινσουλίνη διεγείρει** σύνθεση πρωτεϊνών, αύξηση πρόσληψης (διακλαδ) αα και αύξηση μυϊκού ιστού, **ενώ αναστέλλει αποικοδόμηση πρωτεϊνών.**
- Κατανάλωση μεγαλύτερης ποσότητας γλυκόζης γεύματος
- **Και σε ηρεμία καταναλώνουν 30% O₂**
- **Σε ηρεμία, διαθέτουν αποθέματα γλυκογόνου (2% w/w και φωσφοκρεατίνης 0.08% κατά βάρος)**
- σε **δραστηριότητα** απαιτούν 90 % ενέργειας συνολικού μεταβολισμού.
- Ενέργεια δαπανάται σε συσπάσεις μυών.
- Δεν **επιτρέπουν εξαγωγή γλυκόζης** (παρά μόνο αποθήκ/κατανάλωση.
- **Απελευθερώνουν αλανίνη και γαλακτικό** (γλυκογενετικά υπόστρώματα). που μετατρέπονται σε γλυκόζη στο ήπαρ,



Τα διακλαδισμένα αα, Val, Leu, Ile,

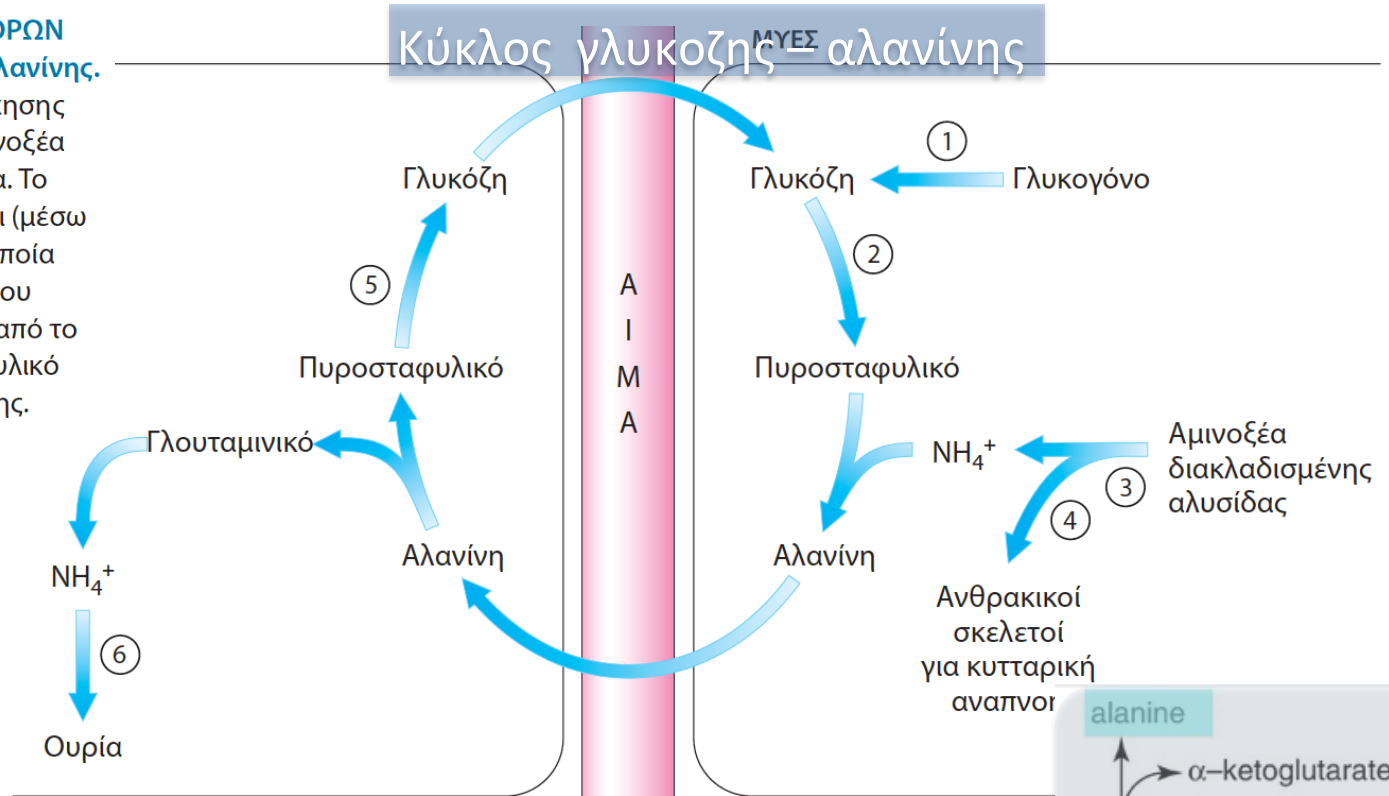
- Απαραίτητα αα (τα παίρνουμε με την τροφή) **συνήθως καταβολίζονται σε μύες και όχι σε ήπαρ.**
- Απαμινώνονται σε κετο-οξέα με τρανσαμίνωση και στη συνέχεια αποκαρβοξυλιώνονται οξειδωτικά,
- (βλ. όπως το πυροσταφυλικό σε **Ακετυλο-CoA**).
- Η ανεπάρκεια σε αφυδρογονάση των **κετοξων** τους έχει ως αποτέλεσμα συσσώρευση τους και ενδιάμεσων—**κετοξων σε αίμα και ουρα με «οσμή σφενδάμου»** (και μεγάλη θνησιμότητα



(1) Μεταφορά N στο Ήπαρ : με μορφή Ala (κυρίως από τους μυες)

Εικόνα 23.16 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΠΟΡΕΙΩΝ: Ο κύκλος της γλυκόζης-αλανίνης.

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης άσκησης ή ασιτίας, οι μύες χρησιμοποιούν αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας ως καύσιμα. Το απομακρυνόμενο άζωτο μεταφέρεται (μέσω του γλουταμινικού) στην αλανίνη, η οποία απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος. Η αλανίνη προσλαμβάνεται από το ήπαρ και μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό για την επακόλουθη σύνθεση γλυκόζης.



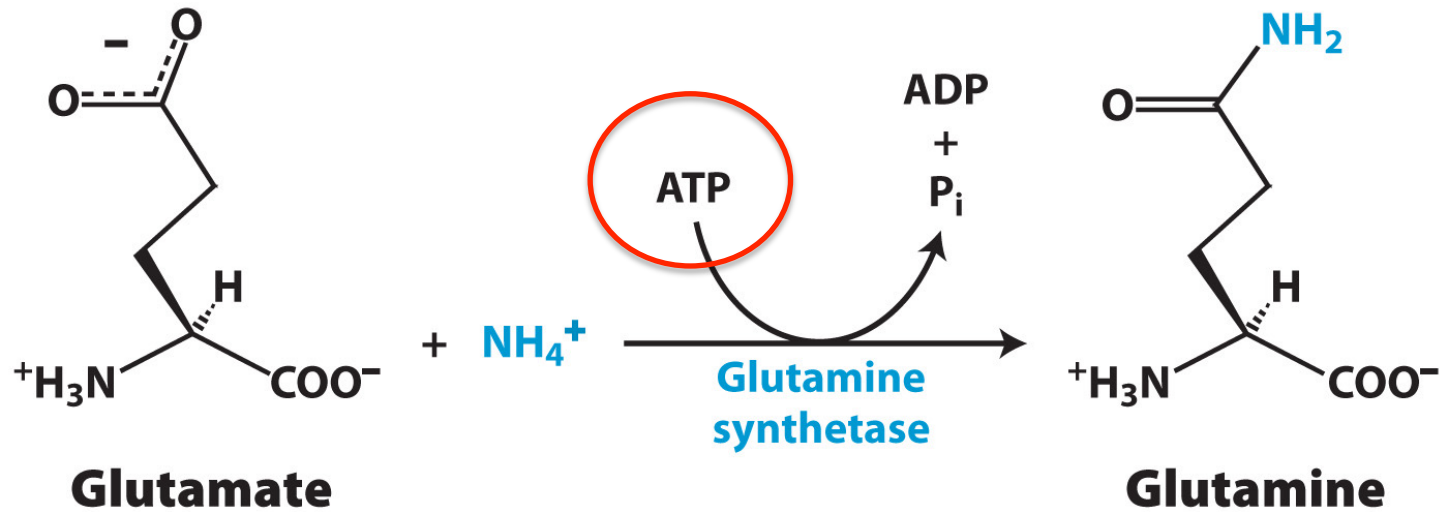
ΓΙΑΤΙ ΩΣ ΑΛΑΝΙΝΗ;

Διότι

- ΜΕ ΜΟΡΦΗ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΝΕΤΑΙ ΠΟΛΥΤΙΜΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΓΙΑ ΜΥΕΣ.

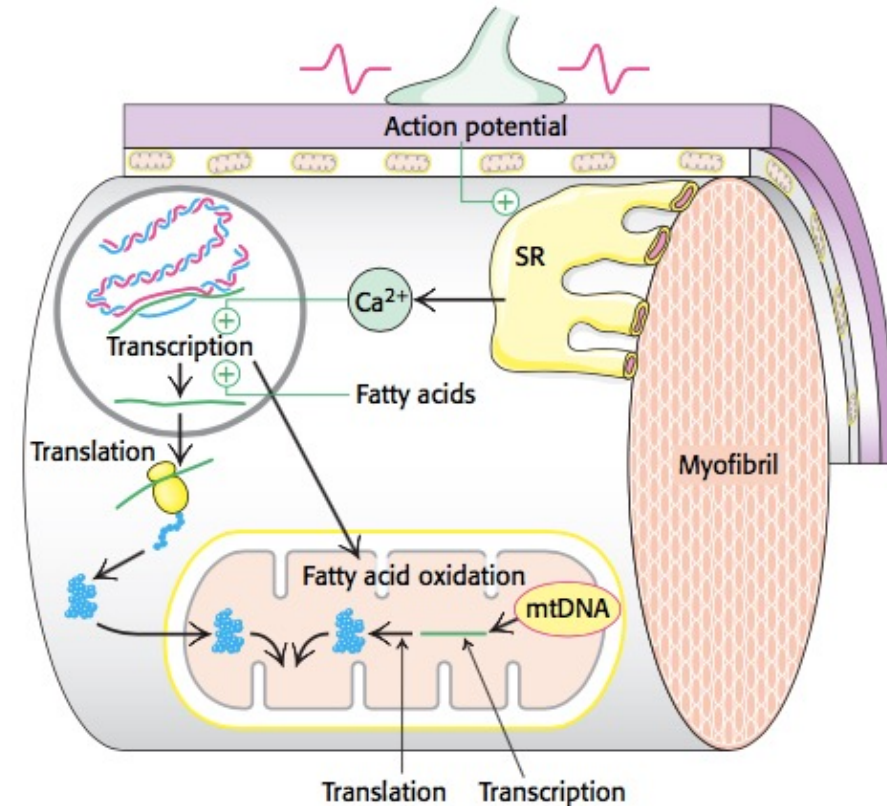
- Επιπλέον, ΏΤΑΝ ΤΟ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟ ΑΝΑΓΕΤΑΙ ΣΕ ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΧΑΝΕΤΑΙ NADH ΓΙΑ ΟΞΕΙΔ ΦΩΣ.

(2) Μεταφορά NH_4^+ στο Ηπαρ : με μορφή Gln (γλουταμίνης)



ΑΣΚΗΣΗ και ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ των ΜΥΩΝ

- Απελευθέρωση Ca^{2+} σε σαρκοπλασματικό δίκτυο
- Ενεργοποίηση ενζύμων (κινασών) και μεταγραφικών παραγόντων.
- Αποτέλεσμα Ενεργοποίηση γονιδίων απαραίτητων σε :
 - Βιογένεση μιτοχονδρίων
 - Τα ΛΟ ενεργοποιούν γονίδια για β-οξείδωση λιπ οξεων.
- Έτσι έχουμε αύξηση ευαισθησίας στην ινσουλίνη



Το ATP παράγεται ΑΡΓΑ από τα «πλούσια» ΚΑΥΣΙΜΑ, όπως τα λίπη

ATP production			
Fuel type	Rate (mmol/s)		Total ATP (mmol)
Muscle ATP	<i>fast</i>		<i>low</i> 223
Phosphocreatine		73.3	<i>low</i> 446
Muscle glycogen: lactate fermentation		39.1	6,700
Muscle glycogen: ox phos		16.7	84,000
Liver glycogen: ox phos		6.2	19,000
Adipose fatty acids: ox phos	<i>slow</i>	6.7	<i>high</i> 4,000,000

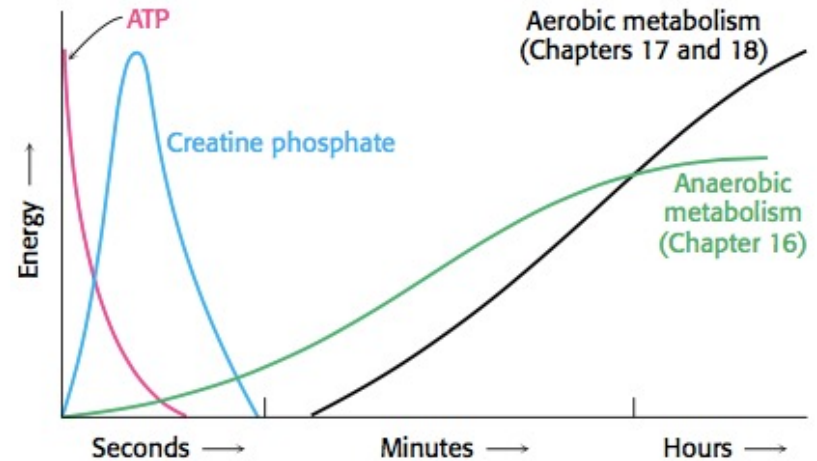
ΠΗΓΕΣ ΑΤΡ ΚΑΤΆ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ

Κατά τη διάρκεια ενός σπριντ
Η μέγιστη ταχύτητα μπορεί έτσι να διατηρηθεί μόνο για 5 έως 6 sec
τα επίπεδα ΑΤΡ στους μυς μειώνονται από 5,2 σε 3,7 mM (σε 10 sec)
Και της φωσφορικής κρεατίνης από 9,1 σε 2,6 mM.

Λόγω της αναερόβιας γλυκόλυσης, το Το σπρινγαλακτικό στο αίμα αυξάνεται από 1,6 σε 8,3 mM.

Η απελευθέρωση H^+ από τον έντονα ενεργό μυ μειώνει ταυτόχρονα το pH του αίματος από 7,42 σε 7,24.

τ τροφοδοτείται από μυϊκές ίνες ταχείας σύσπασης (τύπου IIb) εξειδικευμένες για αναερόβια γλυκόλυση.



Μυϊκά κύτταρα –Τύπου I (*slow-switch*)

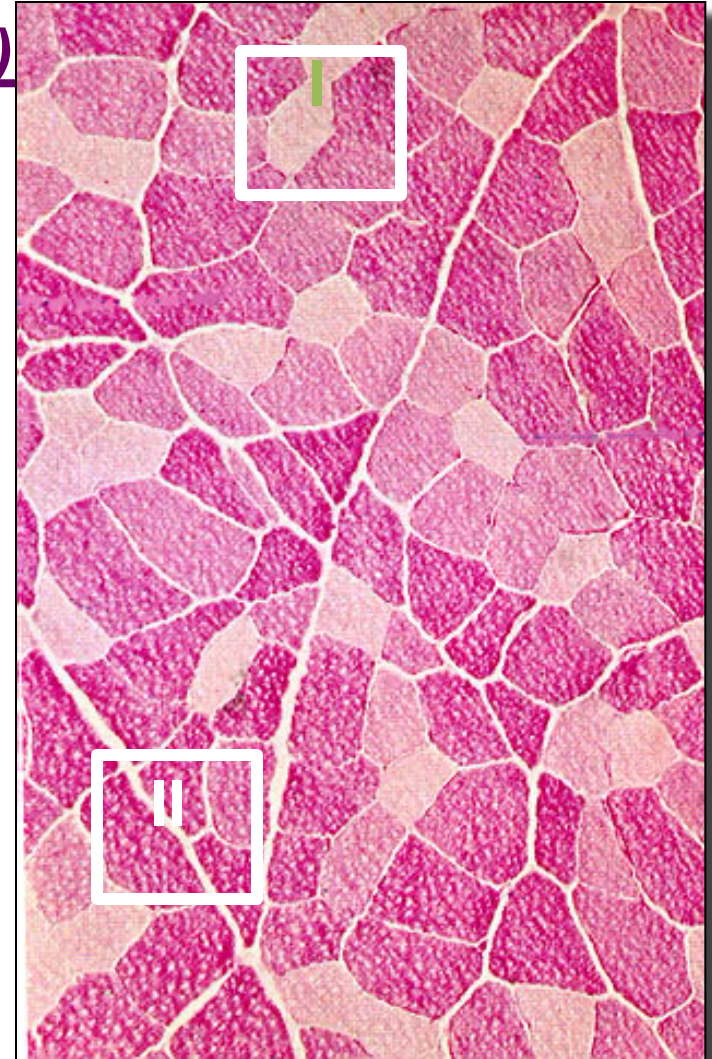
φτωχά σε γλυκογόνο

- πλούσια σε μυογλοβίνη και μιτοχόνδρια
ήπια γλυκόλυση
(*κόκκινο κρέας*)

Μυϊκά κύτταρα –Τύπου II (*fast switch*):

πλούσια σε γλυκογόνο.

- φτωχά σε μυογλοβίνη και μιτοχόνδρια
έντονη γλυκογονόλυση
έντονη γλυκόλυση (πρός γαλακτικό)
(*λευκό κρέας*)



(*χρώση του γλυκογόνου*)

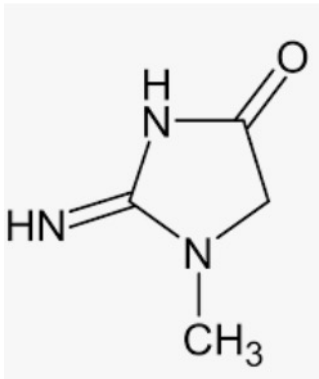
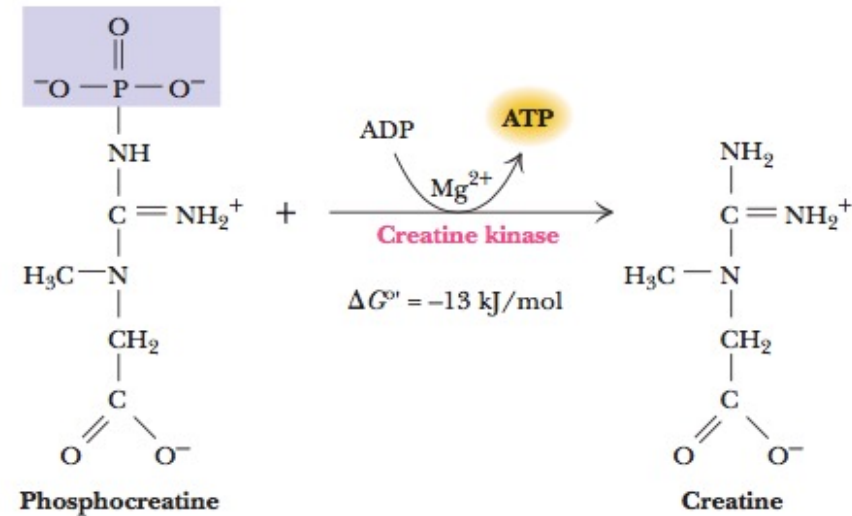
x 96, transverse section
stained for glycogen

ΠΗΓΕΣ ΑΤΡ ΚΑΤΆ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ - φωσφοκρεατίνη

120 gr **κρεατινης** διαθέτει ο μέσος άνθρωπος (70-kg)

Το 70% αυτής με μορφή φωσφοκρεατίνης
95% απαντά σε μυες

Η κρεατίνη συντίθεται από αμινοξέα Gly, Arg, Met.



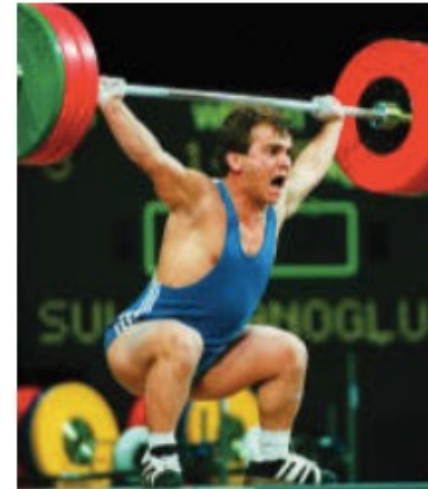
Η **κρεατινίνη** είναι το παραγωγο του μεταβολισμού της κρεατινης, **απεκρίνεται από τα νεφρά και αποτελεί δείκτη της λειτουργίας τους.**



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ των ΑΘΛΗΤΩΝ - παραγωγή ATP από μύες.

Δρομείς 100 m (10 sec, 10.4 m/ sec)

- ATP
- φωσφορική κρεατινη
- γλυκόλυση γλυκογόνου



Δρομείς 1000 m (130 sec, 7.6 m/ sec)

- γλυκόλυση και Οξειδ φωσφορ γλυκογόνου

Μαραθωνοδρόμος 42Km (> 2 hrs)

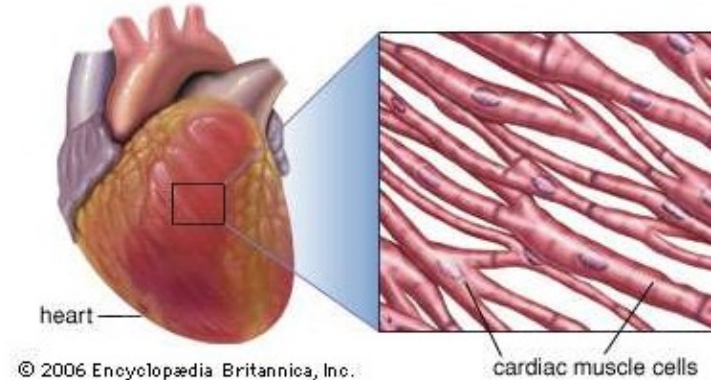
- Οξειδ φωσφορυλίωση γλυκογόνου
- **ΚΑΙ** Λιπ οξέων



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ PROFILE ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ (3)

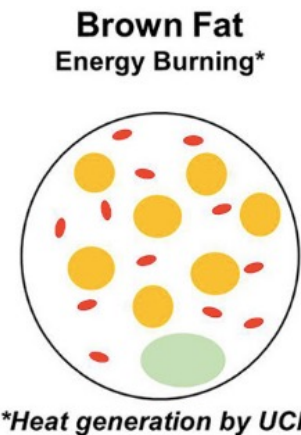
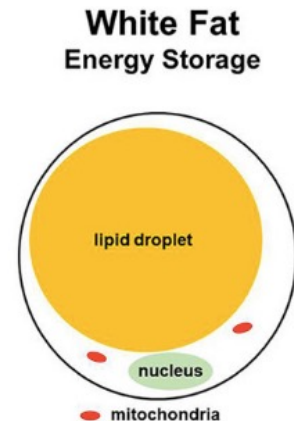
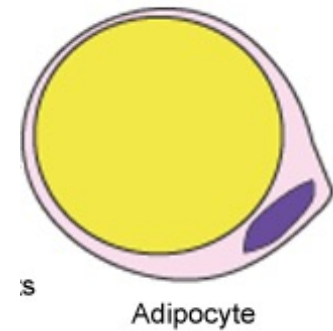
ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΜΥΣ (μυοκάρδιο):

- **μόνο αερόβιος μεταβολισμός** ($\neq$ σκελετικός μύς) , πλούσια σε μιτοχόνδρια.
- δεν διαθέτει αποθέματα γλυκογόνου.
- **λιπαρά οξέα κύριο καύσιμο, όπως και κετονοσώματα**



ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

- αποθηκευτικός ιστός
- **Μεταβολισμός γλυκόζης :**
 - a) σε acetyl-CoA για βιοσύνθεση λιπ οξέων
 - b) Σε οδό PP (για βιοσυνθέσεις)
 - c) Μετατροπή σε γλυκερόλη για βιοσύνθεση TAGs.
- **Τα ελευθ. ΛΟ ανακυκλώνονται σε ήπαρ ως TAGs** (εστεροποίηση με γλυκερόλη)
- **Καφε λίπος** (θερμογενίνη, παραγωγή θερμότητας)



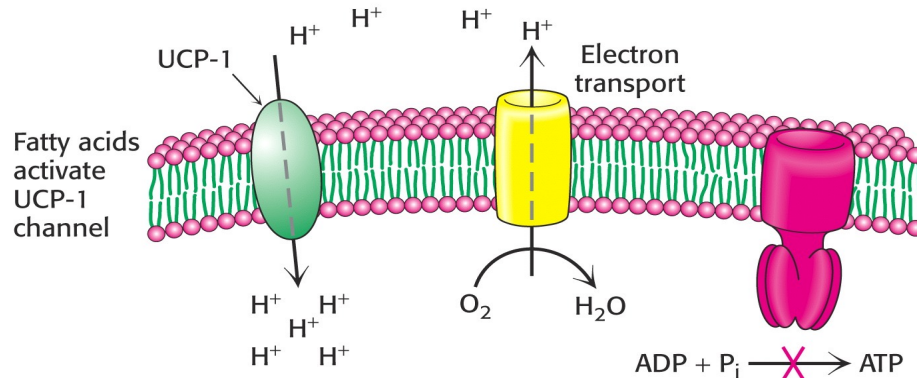
<https://nature.berkeley.edu/news>

ΡΥΘΜΙΖΟΜΕΝΗ ΑΠΟΣΥΞΕΥΞΗ

Uncoupling – utilization of oxygen not controlled by ADP.

Ο καφέ λιπώδης ιστός περιέχει πολλά μιτοχόνδρια και την αποσυζευκτική πρωτεΐνη (UnCoupling Protein, UCP) ή θερμογενίνη (δίαυλος H^+)

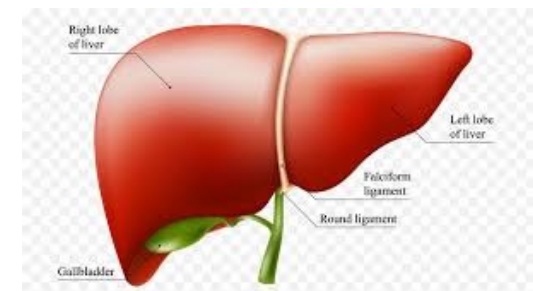
- Η θερμογενίνη ενεργοποιείται από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα τα οποία ελευθερώνονται από τις τριακυλογλυκερόλες μετά από ορμονικά σήματα.
- Η ρυθμιζόμενη αποσύνδεση προκαλεί παραγωγή θερμότητας στα ζώα που βρίσκονται σε χειμερία νάρκη, και στα νεογνά. (*non-shivering thermogenesis*)



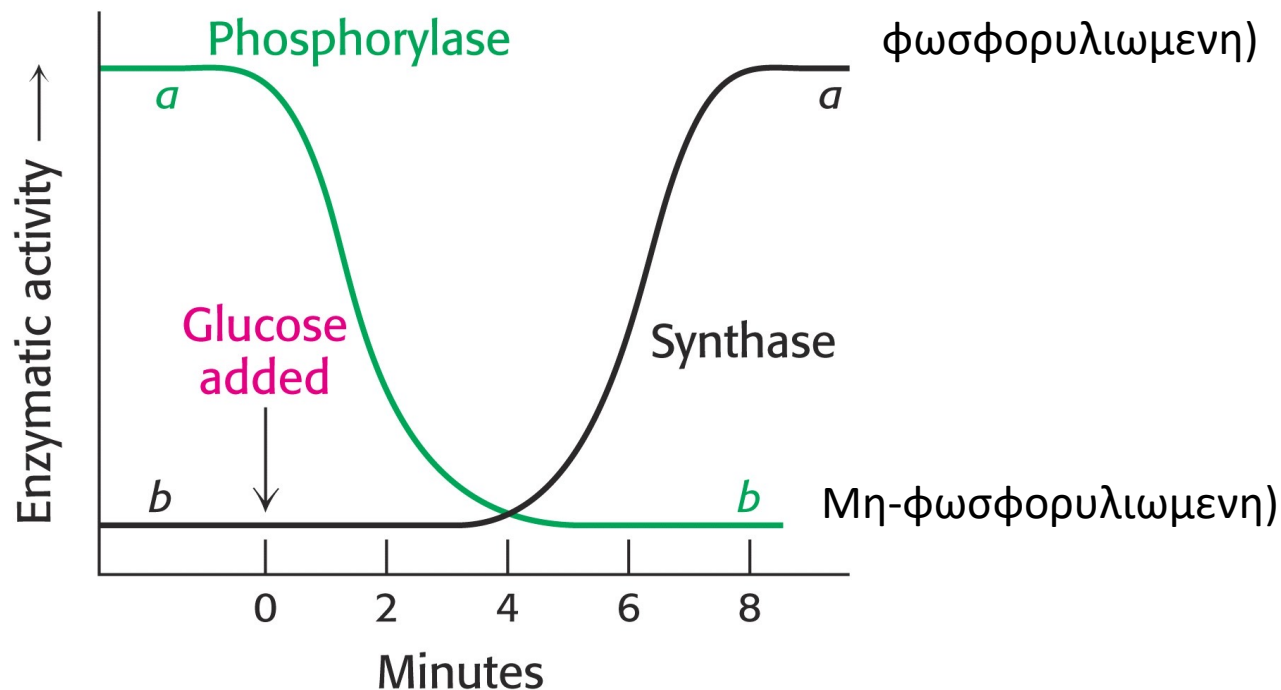
ΗΠΑΡ το μεταβολικό κέντρο του οργανισμού.

Απορροφάει 2/3 **γλυκόζης** αίματος την οποία κυρίως **αποθηκεύει**.

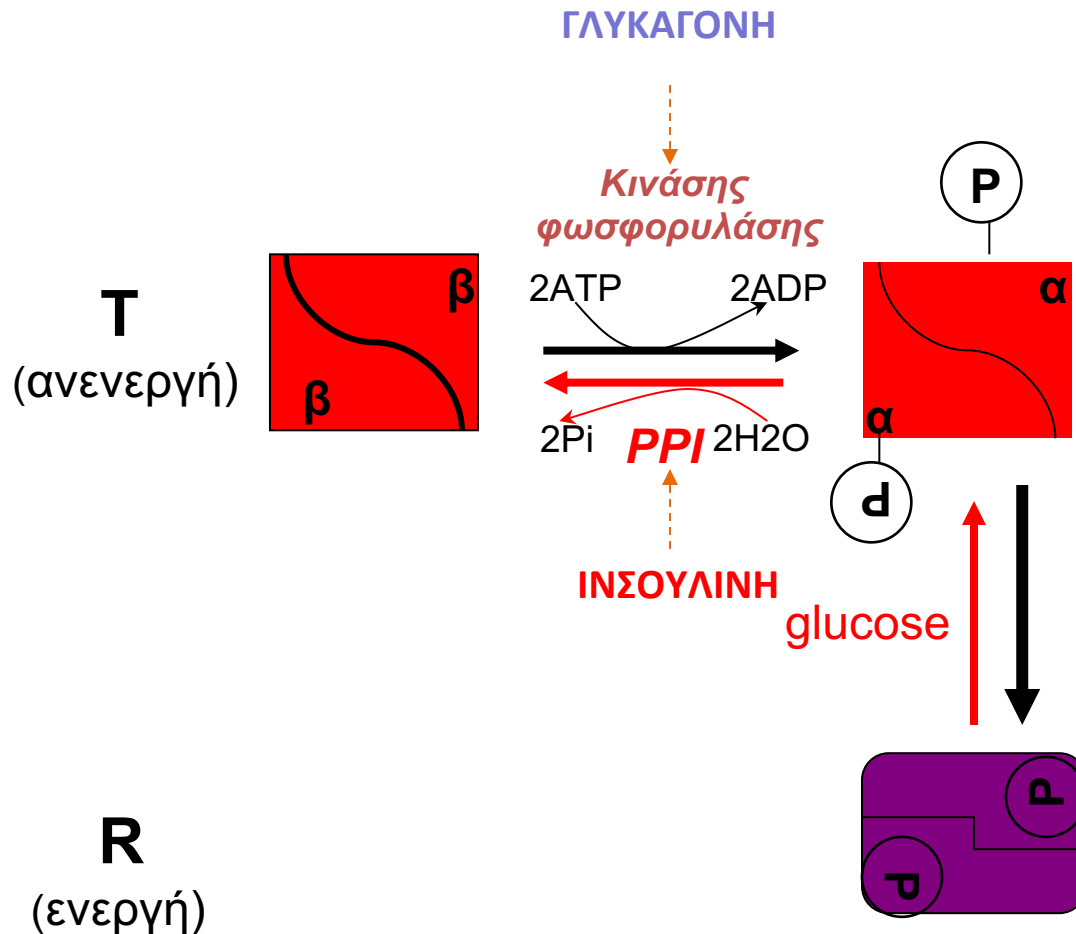
Το ήπαρ κάνει εξοικονόμηση γλυκόζης του αίματος, ώστε να απελευθερωθεί σε περιόδους νηστείας (βλ. σύνθεση του γλυκόγονου βασική λειτουργία του ήπατος) .



Η γλυκόζη στο αίμα ρυθμίζει το μεταβολισμό του γλυκογόνου στο ήπαρ



ΦΩΣΦΟΡΥΛΑΣΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ – ΡΥΘΜΙΣΗ



• **ΗΠΑΡ**
ΚΥΡΙΩΣ α-μορφή
απόκριση σε γλυκόζη
Και σε ορμόνες
ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ και
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

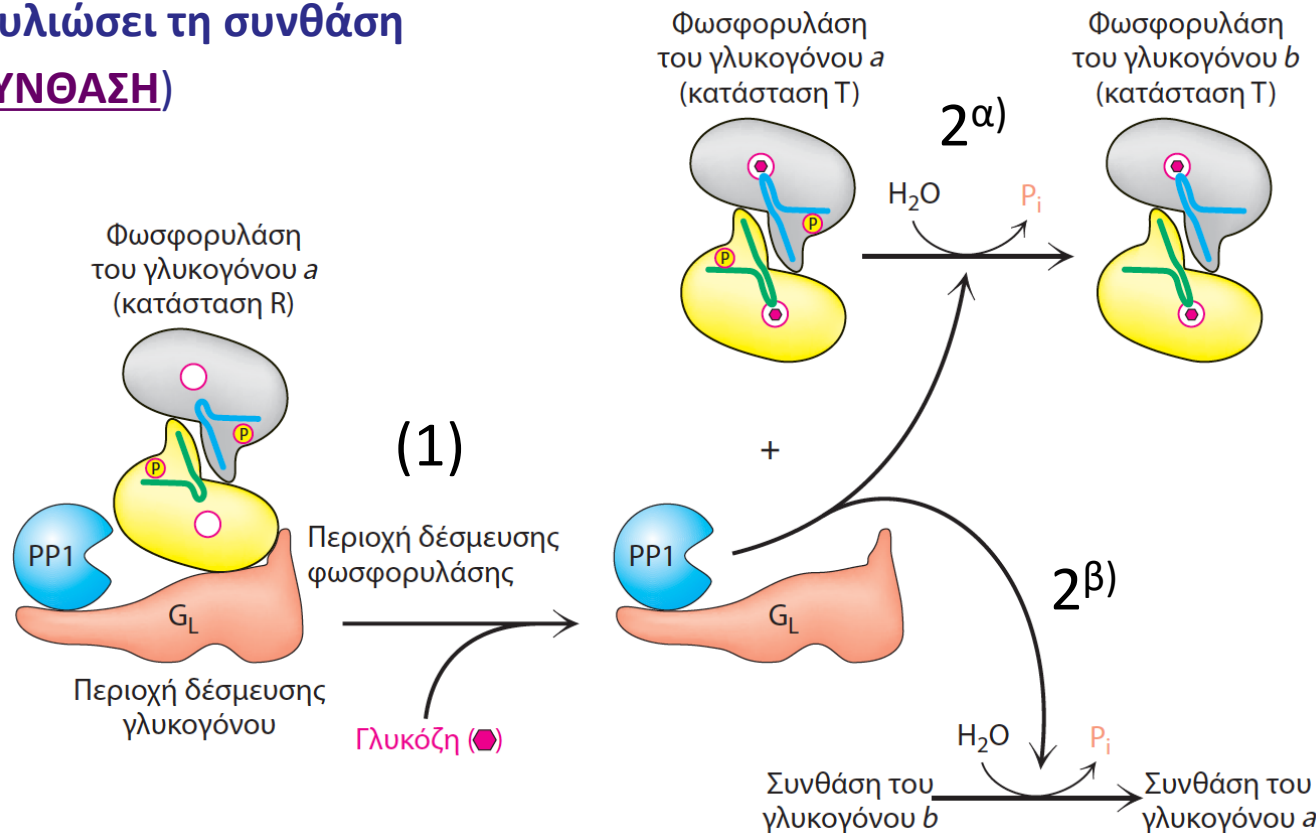
Phosphorylase a
(*phosphorylated form*)

(1) Η δέσμευση γλυκόζης στην φωσφορυλάση α του ήπατος τη μετατρέπει από την R (ενεργό) στην T (ανενεργό μορφή) και η PP1 απελευθερώνεται

(2) Η (απελευθερωμένη από τη φωσφορυλάση) PP1 μπορεί να δράσει

2^α) και να αποφωσφορυλιώσει την φωσφορυλάση α σε φωσφορυλάση-β
(→ανενεργή φωσφορυλάση)

2^β) και να αποφωσφορυλιώσει τη συνθάση
→ ΕΝΕΡΓΗ ΣΥΝΘΑΣΗ)



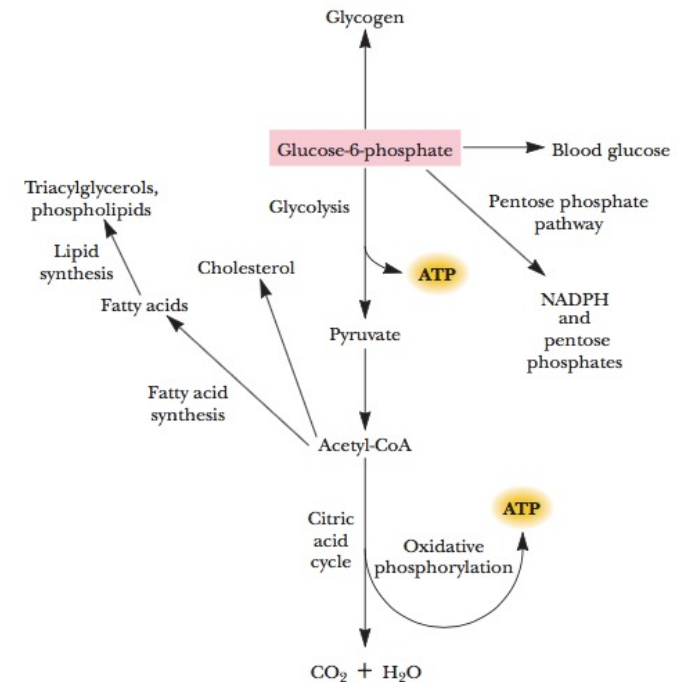
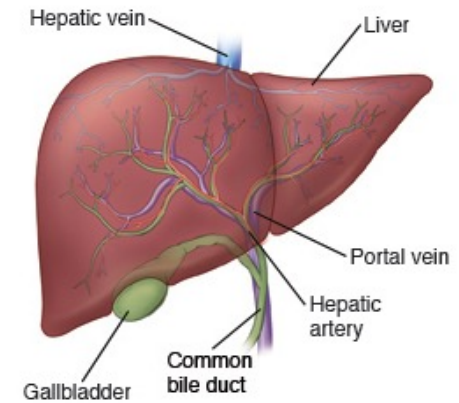
ΗΠΑΡ

το μεταβολικό κέντρο του οργανισμού

- Ρυθμίζει επίπεδα γλυκόζης αίματος

Βιοσυνθετικό όργανο. Επιπλέον, αποφεύγει να καταναλώνει καύσιμα που συνθετεί (πχ. γλυκόζη, κετονοσώματα, λιπ. οξέα) και που είναι περισσότερο πολύτιμα σε άλλους ιστούς, όπως ο εγκέφαλος, οι μύες

- παρέχει καύσιμα μόρια σε εγκέφαλο, μύες.
- διαθέτει φωσφατάση 6-P-γλυκόζης (απελευθέρωση γλυκόζης σε αίμα)
- Ρύθμιση μεταβολισμού λιπαρών οξέων .
- φέρει μεταβολικό φορτίο οργανισμού (βλ. Απομάκρυνση γαλακτικού, NH_4^+), μέσω κύκλου Cori, ουρίας.
- Κύριο όργανο αποτοξίνωσης οργανισμού.



ΗΠΑΡ

το μεταβολικό κέντρο του οργανισμού

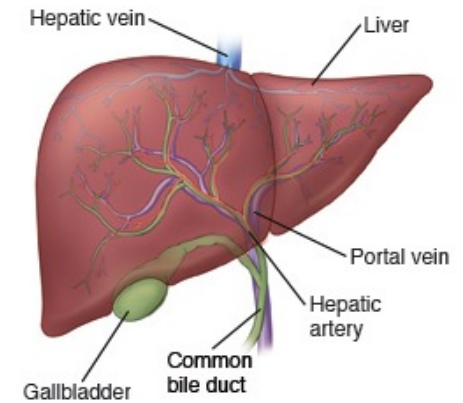
- Ρύθμιση μεταβολισμού λιπαρών οξέων .

Όταν μεταβολικές απαιτήσεις μεγάλες :

- α. Διάσπαση TAGs κα μετατροπή ΛΟ σε ακετυλο-CoA.
- β. συνθεση και εξαγωγή κετονοσώματων.

Όταν μεταβολικές απαιτήσεις μικρές :

- α. Συνθεση TAGs κα αποθήκευσή τους σε λιπώδη ιστό
- β. Σύνθεση χοληστερόλης



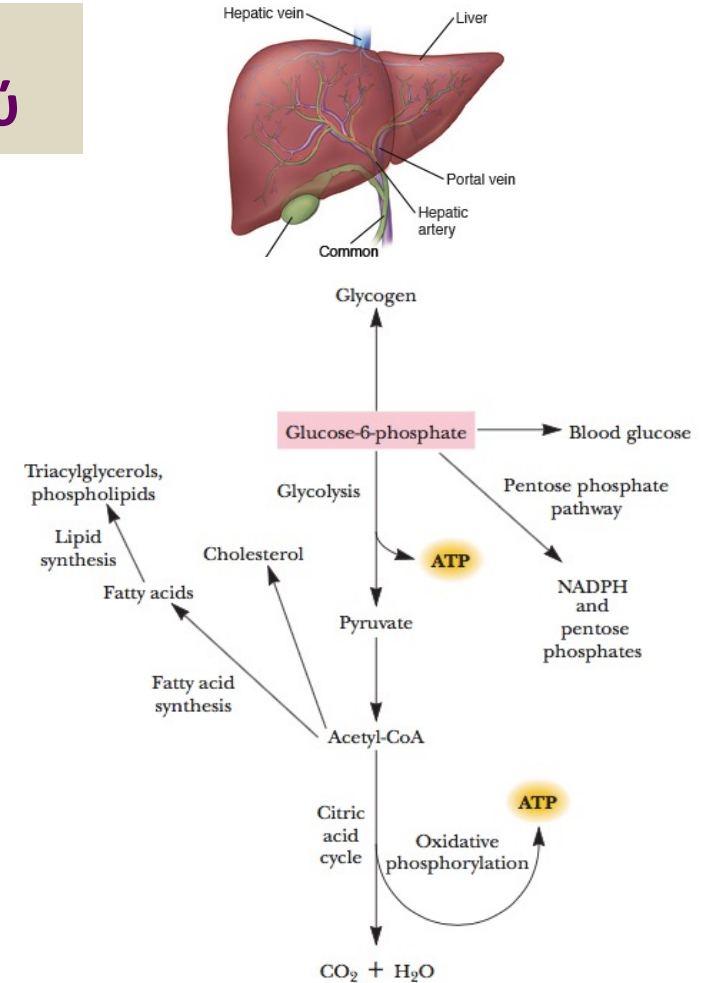
ΗΠΑΡ

το μεταβολικό κέντρο του οργανισμού

- Ρυθμίζει επίπεδα γλυκόζης αίματος

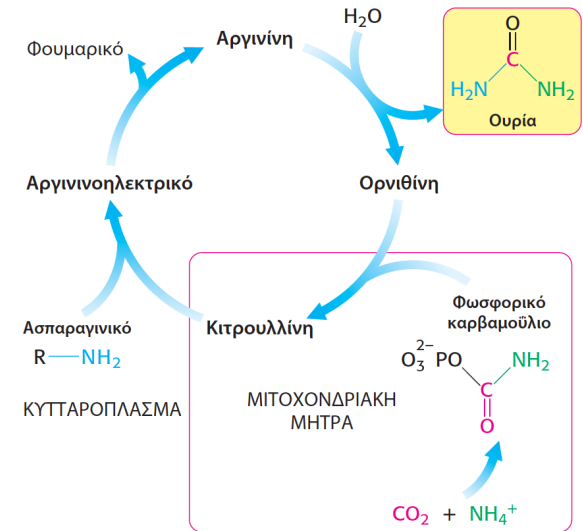
Βιοσυνθετικό όργανο. Επιπλέον, αποφεύγει να καταναλώνει καύσιμα που συνθετεί (πχ. γλυκόζη, κετονοσώματα, λιπ. οξέα) και που είναι περισσότερο πολύτιμα σε άλλους ιστούς, όπως ο εγκέφαλος, οι μύες

- παρέχει καύσιμα μόρια σε εγκέφαλο, μύες.
- διαθέτει φωσφατάση 6-P-γλυκόζης (απελευθερώνει γλυκόζη σε αίμα)
- Ρύθμιση μεταβολισμού λιπαρών οξέων .
- **φέρει μεταβολικό φορτίο οργανισμού (βλ. Απομάκρυνση γαλακτικού, NH_4^+), μέσω κύκλου cori, κύκλου ουρίας.**
- **Κύριο όργανο αποτοξίνωσης οργανισμού**
(το ΕΔ του περιέχει ένζυμα για αποτοξίνωση ουσιων βλ. ορμονες, φραμακα, δηλητήρια σε λιγότερο επιβλαβή παραπροϊόντα



ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

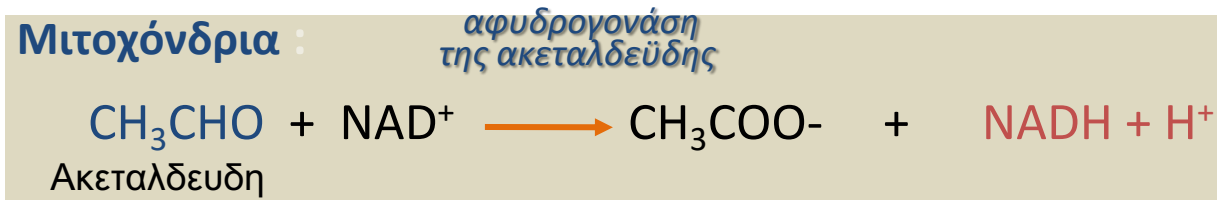
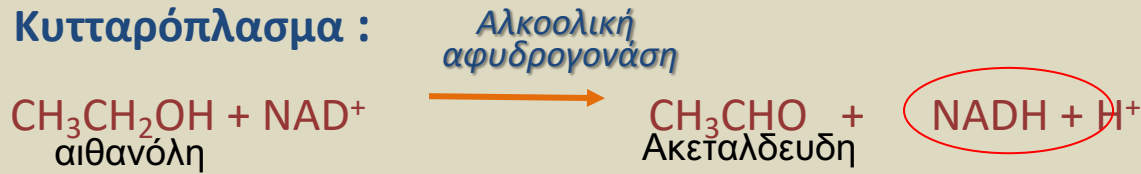
- **Λιπαρό ήπαρ**, ως αιτία αλκοολισμού
- **Κίρρωση** : ανεπάρκεια αποβολής NH_4^+ ως ουρία και εμφάνιση Υπεραμμωναιμίας



A. Φυσιολογικό. B. Λιπαρό C. Κιρρωτικό

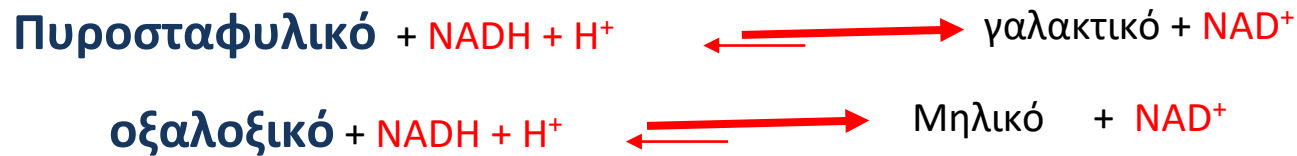


ΗΠΑΡ : Μεταβολισμός της αλκοόλης $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$



- Η ικανότητα του ήπατος να οξειδώνει αλκοόλη εξαρτάται από την ικανότητα του να μεταφέρει τα NADH (για να οξειδωθούν στην αναπνευστική αλυσίδα) και την ακεταλδευδη απο το κυτταροπλασμα στα μιτοχόνδρια

• Διαφορετικά :



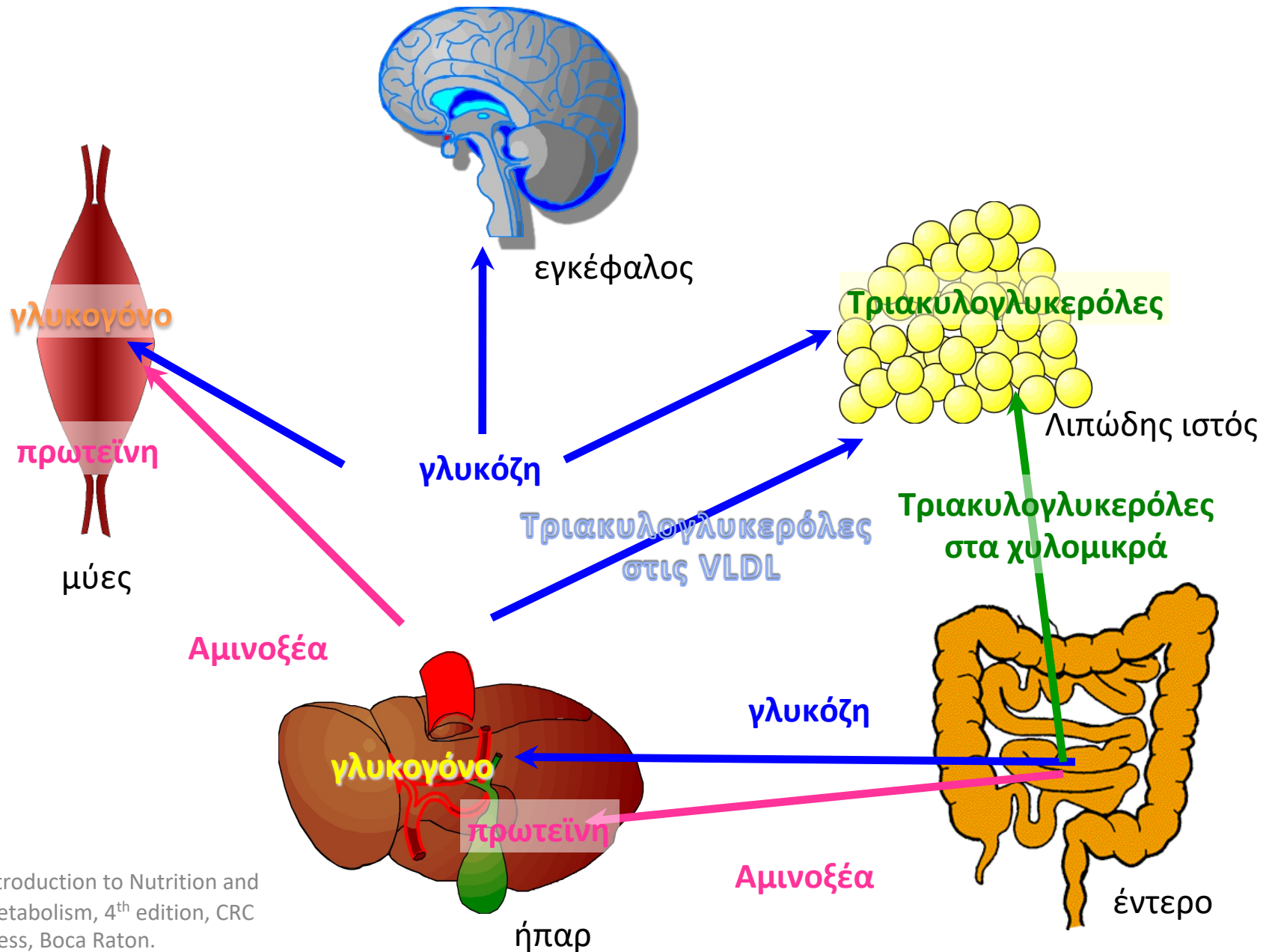
✓ Απώλεια
γλυκονογενετικών
υποστρωμάτων
ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

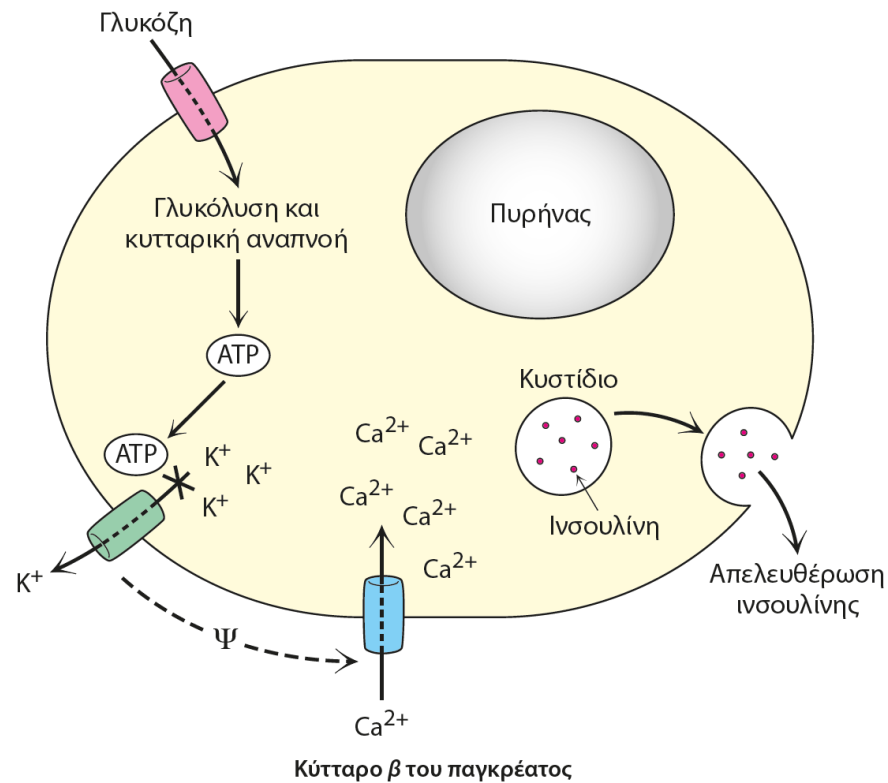
✓ Η περίσσεια των NADH στα μιτοχόνδρια μπορεί να προκαλέσει **ΑΝΑΣΤΟΛΗ** (αφυδρογονασών) β-οξειδωσης ΚΑΙ του κυκλού Krebs και

✓ΕΠΑΓΩΓΗ (αναγωγικής) βισύνθεσης (λιπαρό ήπαρ), λόγω αύξησης του Ακετυλο-CoA,

✓ Εμφάνιση κετονοσωμάτων στο ήπαρ.

ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΑ ΓΕΥΜΑ





ΕΙΚΟΝΑ 27.8 Η απελευθέρωση της ινσουλίνης ρυθμίζεται από την ATP.

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης από τη γλυκόλυση και την κυτταρική αναπνοή αυξάνει τη συγκέντρωση της ATP, η οποία προκαλεί το κλείσιμο ενός διαύλου καλίου που είναι ευαίσθητος στην ATP. Το κλείσιμο αυτού του διαύλου μεταβάλλει τη διαφορά δυναμικού μεταξύ των δύο πλευρών της μεμβράνης (Ψ) και προκαλεί το άνοιγμα ενός διαύλου ασβεστίου. Η ροή του ασβεστίου προκαλεί τη σύντηξη των εκκριτικών κυστιδίων που περιέχουν ινσουλίνη με την κυτταρική μεμβράνη, και έτσι την απελευθέρωση ινσουλίνης στην κυκλοφορία του αίματος.

- **ΜΕΤΑ ΑΠΌ ΓΕΥΜΑ (well-fed)**

- **Εκκριση ινσουλίνης (ενεργοποίηση PP1)**

- Διέγερση αποθήκευσης καυσίμων (γλυκογόνο, TGA) και σύνθεσης πρωτεϊνών (διότι υπάρχει αφθονία γλυκόζης, λιπα οξέων και αμινοξέων στο αίμα)*

- **Είσοδος γλυκόζης σε μύες και λιπ ιστό** (η υψηλή τιμή Kt (20mM) του GLUT2 (ήπαρ) εγγυάται ότι η γλυκόζη μεταφέρεται στα ηπατικά κύτταρα μόνον εφόσον είναι άφθονη)
 - **Σύνθεση γλυκογόνου σε ήπαρ και μύες** (ανενεργή φωσφορυλάση, ενεργή συνθάση)
 - **Αναστολή γλυκονεογένεσης και ενεργοποίηση της γλυκόλυσης στο ήπαρ** (ενεργοποίηση της PPI, αποφωσφορυλίωση της FK2/FBPase2, και ↑F-2P6P)

↑Γλυκόζη στο αίμα



Ενεργοποίηση της
PP1 φωσφατάσης



Απο-φωσφορυλίωση



↓FBPase2 και ↑PFK2



↑ [F-2P6P]

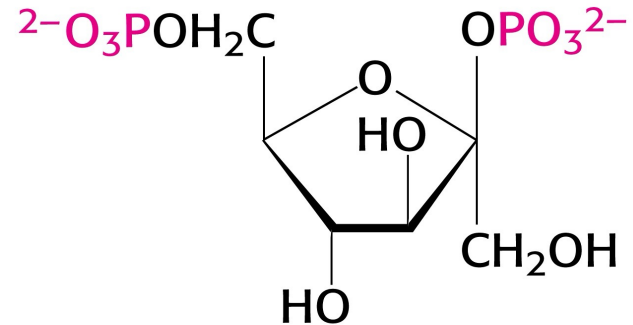


↑PFK



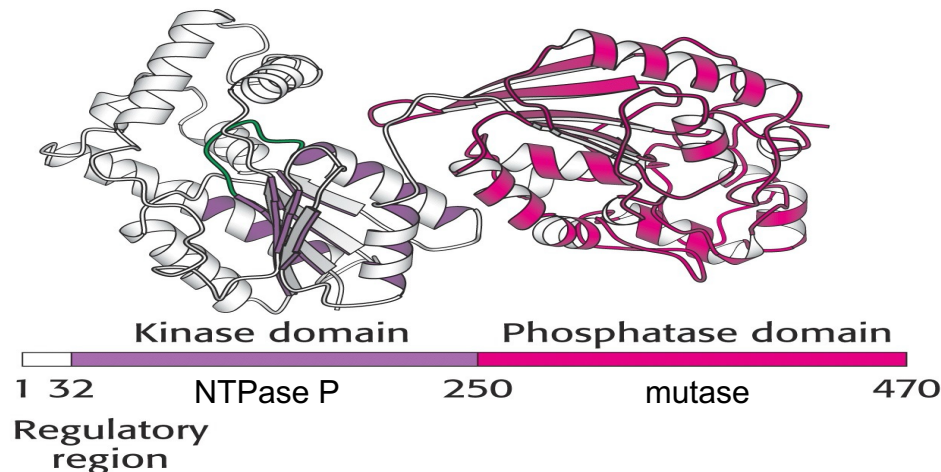
↑Γλυκόλυσης

2,6-διφωσφορική φρουκτόζη (F2P,6P)



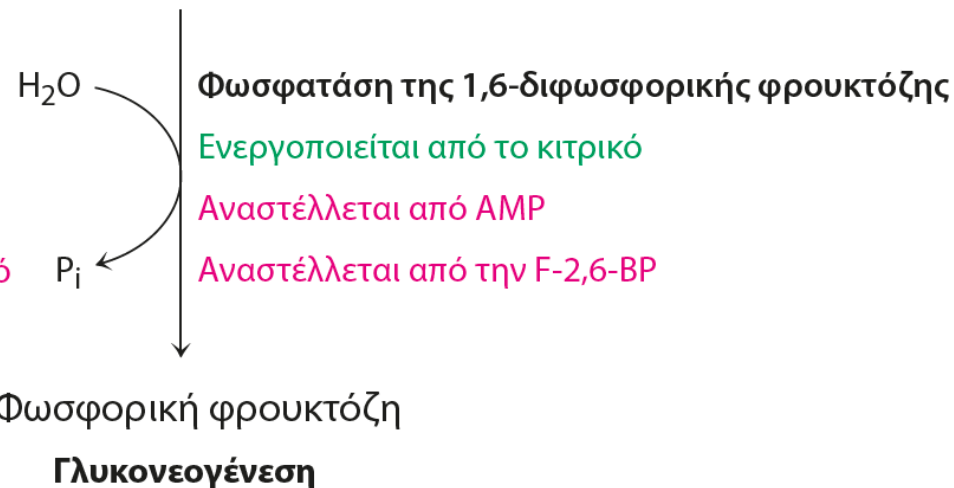
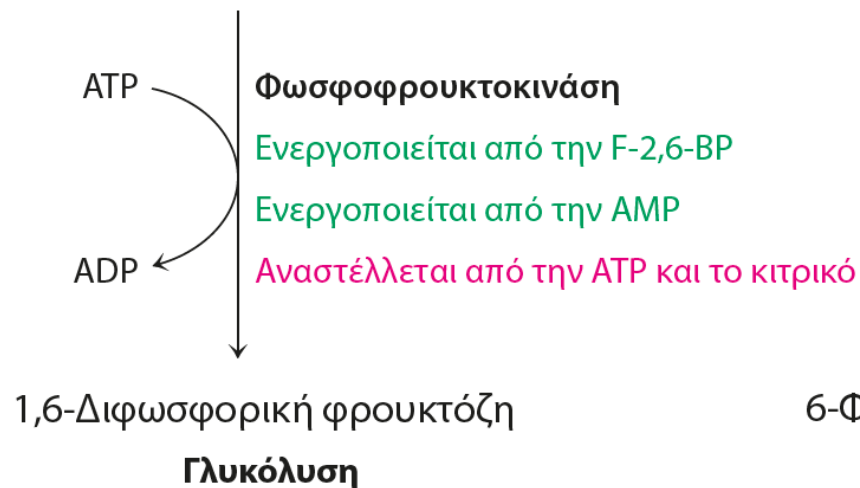
Fructose 2,6-bisphosphate
(F-2,6-BP)

•PFK2/FBPase2 → δι-λειτουργικό ένζυμο



6-Φωσφορική φρουκτόζη

1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη

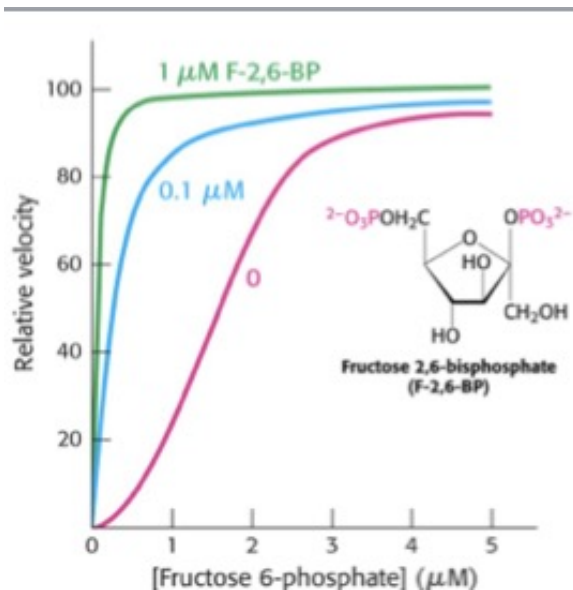
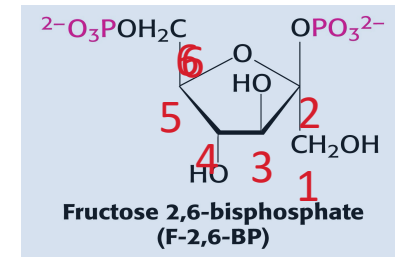


ΕΙΚΟΝΑ 27.9 Ρύθμιση της γλυκόλυσης και της γλυκονεογένεσης. Η

φωσφοφρουκτοκινάση είναι το ένζυμο-κλειδί στη ρύθμιση της γλυκόλυσης, ενώ η φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης είναι το κύριο ένζυμο που ελέγχει τον ρυθμό της γλυκονεογένεσης. Επισημαίνεται η αντίστροφη σχέση μεταξύ των πορειών και των σηματοδοτικών μορίων.

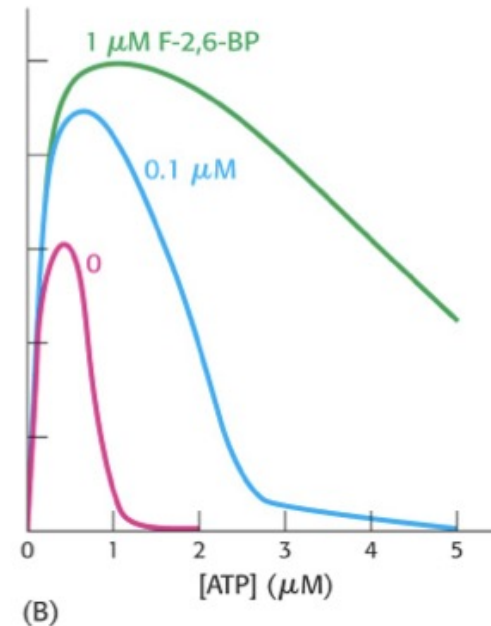
•2,6-διφωσφορική φρουκτόζη (F2P,6P)

- Λειτουργεί ως ισχυρός αλλοστερικός ενεργοποιητής της PFK1 με δύο τρόπους:



Αυξάνει την αγκιστεία της PFK1 για το υπόστρωμα F6P.

(Διότι μετατοπίζει ισορροπία της PFK1 προς την **R-διαμόρφωση**)



Ελαττώνει τη συγγένεια για το ATP,
και άλλους αλλοστερικούς αναστολείς.

- **ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΓΕΥΜΑ (well-fed state)**

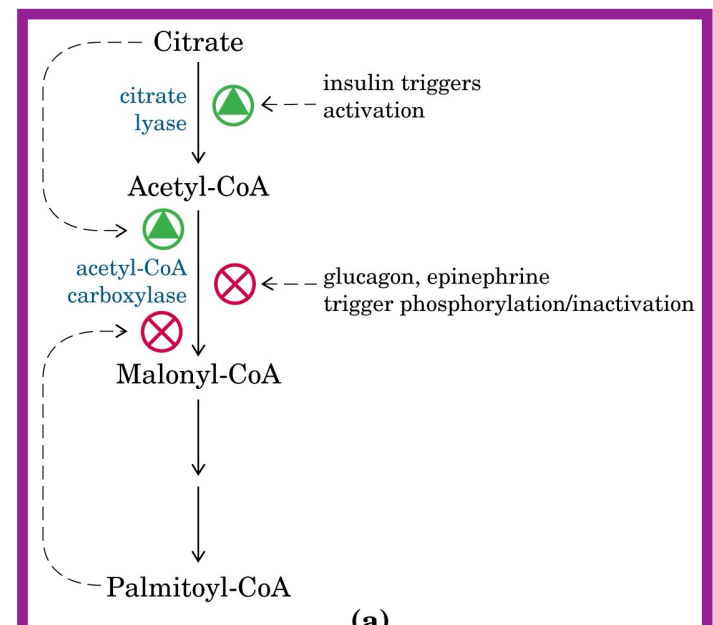
- **Εκκριση ινσουλίνης (ενεργοποίηση PP1)**

- Διέγερση αποθήκευσης καυσίμων (γλυκογόνο, TGA) και σύνθεσης πρωτεϊνών (διότι υπάρχει αφθονία γλυκόζης και αμινοξέων στο αίμα)*

- Είσοδος γλυκόζης σε μύες και λιπ ιστό (η υψηλή τιμή Κt (20mM) του GLUT2 (ήπαρ) εγγυάται ότι η γλυκόζη μεταφέρεται στα ηπατικά κύτταρα μόνον εφόσον είναι άφθονη)
- Σύνθεση γλυκογόνου σε ήπαρ και μύες (ανενεργή φωσφορυλάση, ενεργή συνθάση)
- Αναστολή γλυκονεογένεσης και ενεργοποίηση της γλυκόλυσης (ενεργοποίηση της PPI, αποφωσφορυλίωση της FK2/FBPase2, και ↑F-2P6P)

- **Ενεργοποίηση της σύνθεσης των λιπ οξέων**
(της λυάσης του κιτρικού και της καρβοξυλάσης του acetyl-CoA).

- Διεγείρει σύνθεση πρωτεϊνών και αύξηση μυϊκού ιστού, ενώ αναστέλλει αποικοδόμηση πρωτεϊνών.

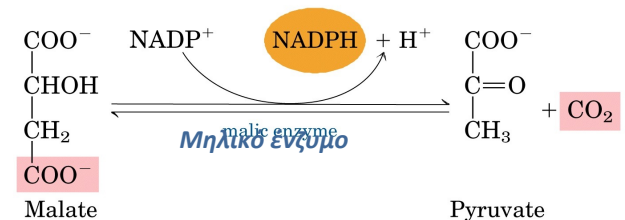
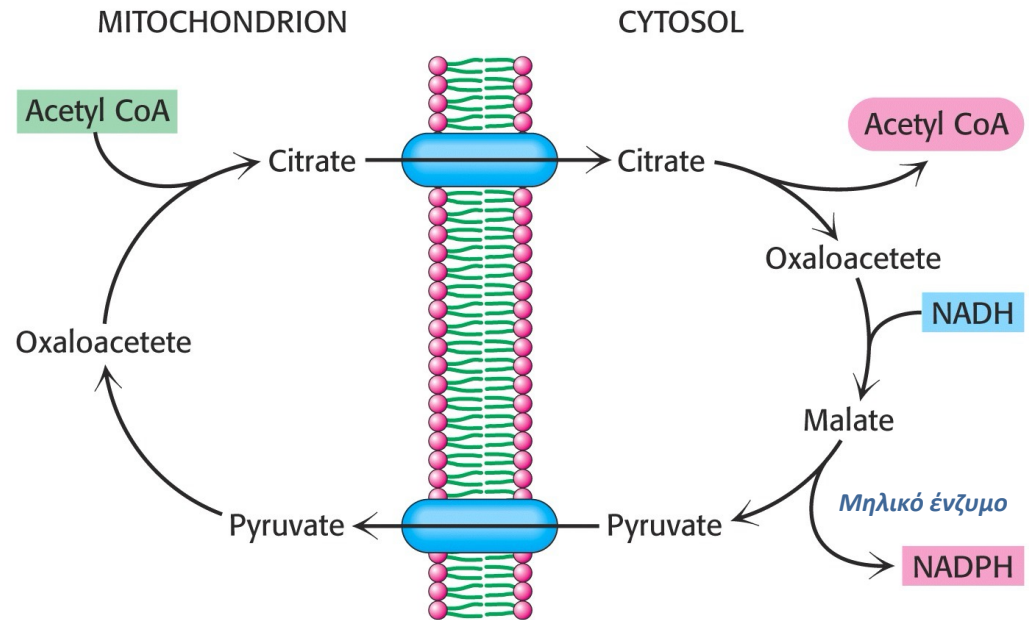


- ΜΕΤΑ ΑΠΌ ΓΕΥΜΑ (well-fed state) : έκκριση ινσουλίνης

ΑΤΡ-λυάση κιτρικού

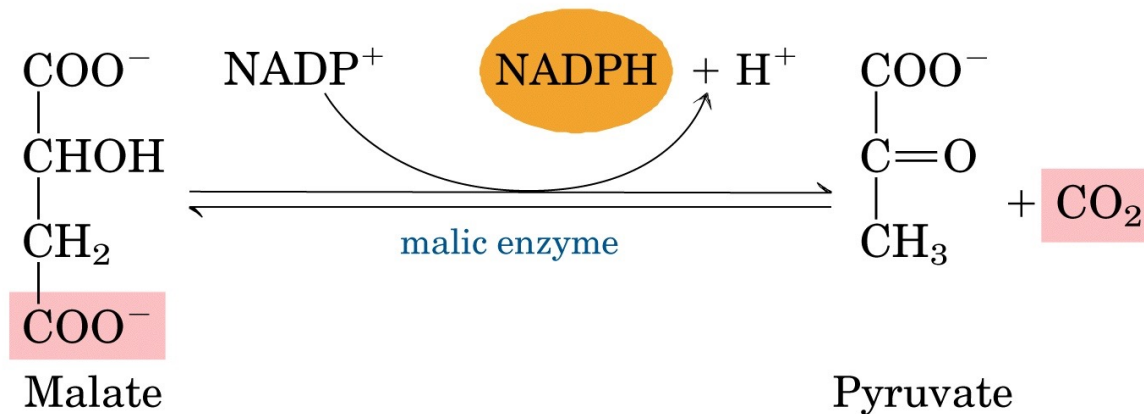
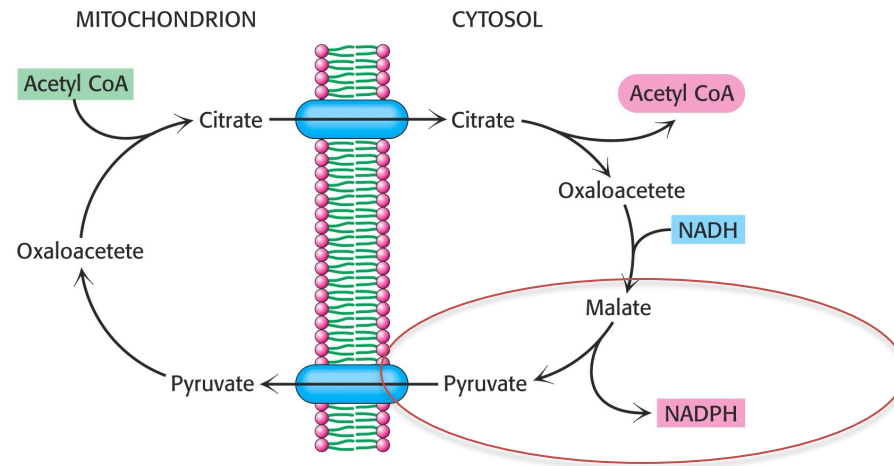


Όταν αυξάνεται το
ακετυλο-CoA
(μιτοχονδριακό) και το ATP,
διότι δεν υπάρχουν
ιδιαίτερες ενεργειακές
ανάγκες
το Ακετυλο-CoA εξέρχεται
στο κυτταρόπλασμα ως
κιτρικό και
Ενεργοποιείται η λυάση του
κιτρικού
(για βιοσυνθέσεις λιπ οξέων
και χοληστερόλης).



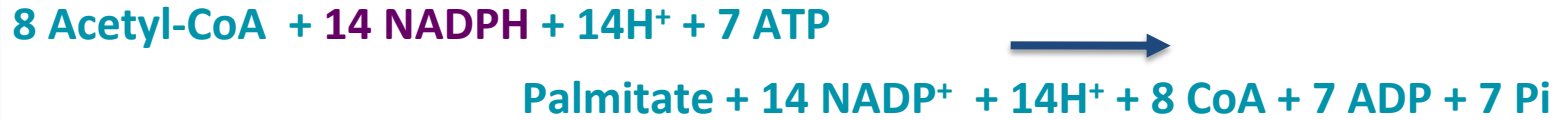
(a)

Το μηλικό (από το οξαλοξικό) μετατρέπεται με οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση σε πυροσταφυλικό με τη δράση του μηλικού ενζύμου, και παράγεται NADPH



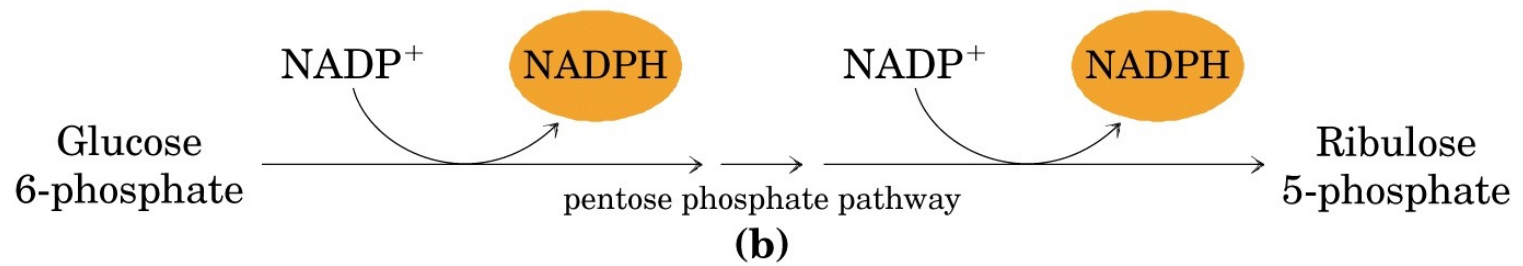
(a)

Σύνθεση παλμιτικού (16:0):



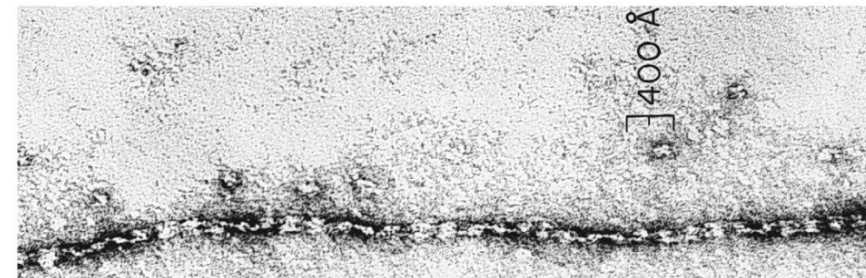
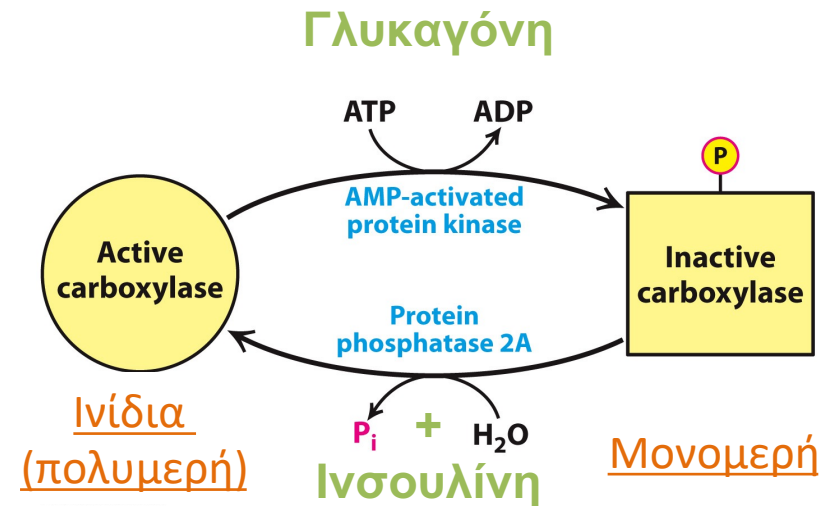
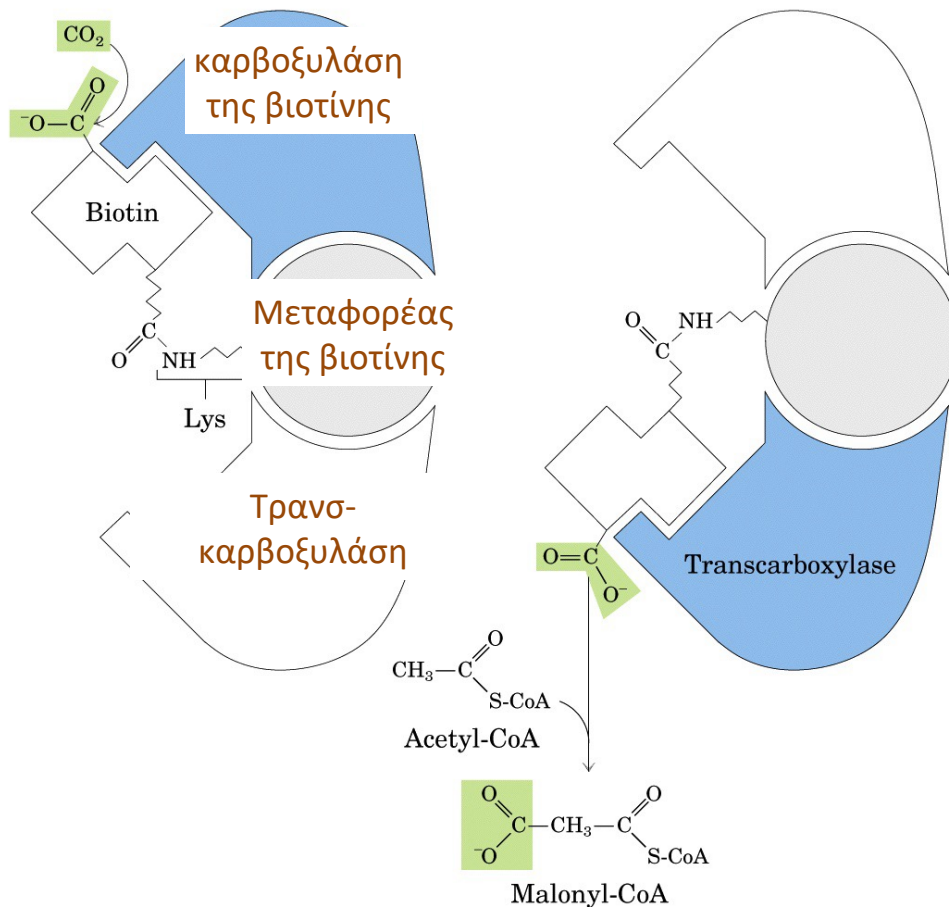
Η «εξαγωγή» των **8 acetyl-CoA (κιτρινά)** στο κυτταρόπλασμα θα δώσει **8 NADPH**

- Τα υπόλοιπα 6 NADPH προέρχονται από την οδό των φωσφορικών πεντοζών (οξειδωτική φάση) :



• Το καθοριστικό βήμα της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων είναι η αντίδραση της καρβοξυλάσης του Acetyl-CoA (ACC).

• Σύνθεση του Μηλονυλο-CoA (καρβοξυλίωση του ακετυλο-CoA)



• Το καθοριστικό βήμα της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων είναι η αντίδραση της καρβοξυλάσης του Acetyl-CoA

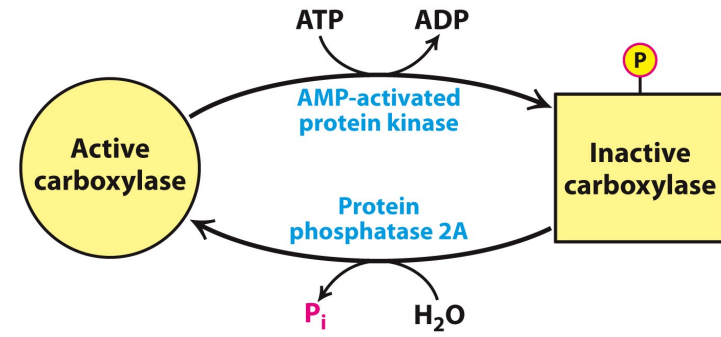
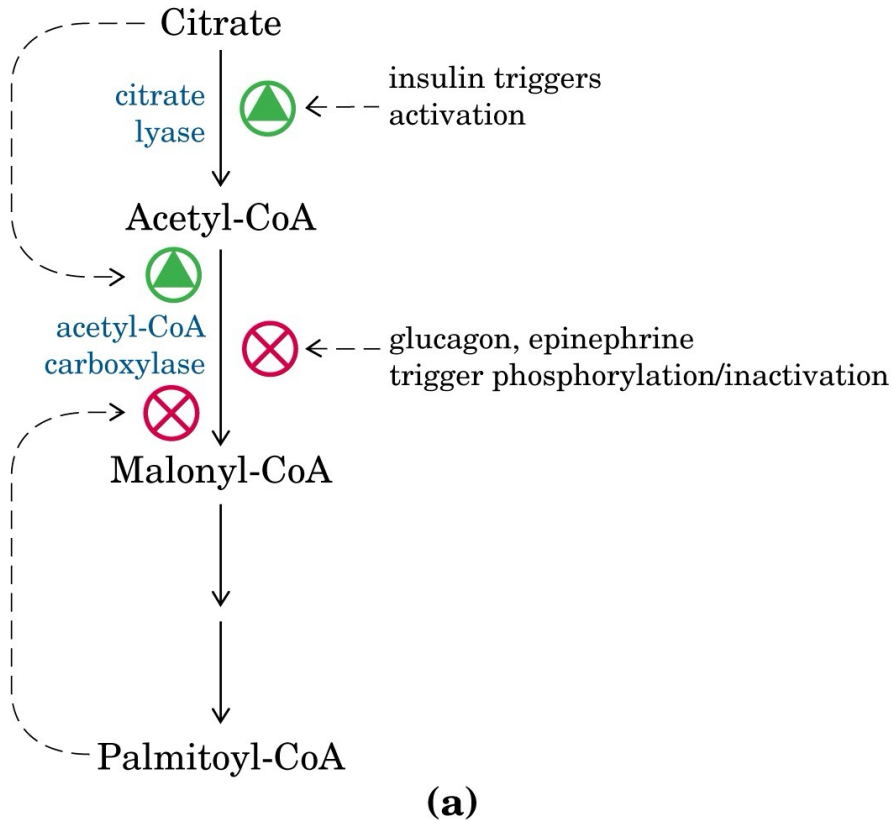


Figure 28.8
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

Καρβοξυλάση 1 (κυτταροπλασματικό ένζυμο)

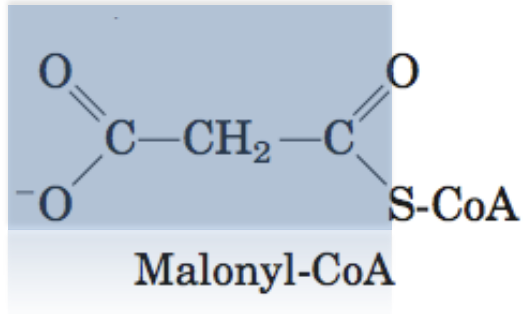
Ενεργοποίηση με :
Αποφωσφορυλίωση (φωσφατάση πρωτεϊνων 2A)

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ
με Κίτρικό.

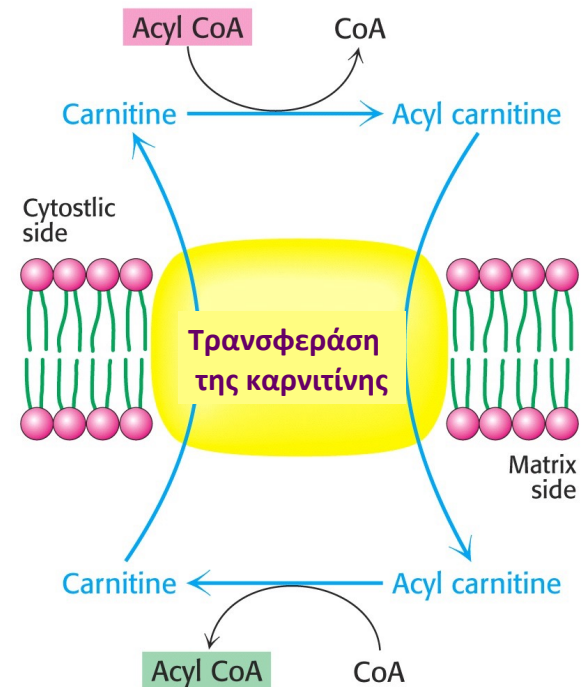
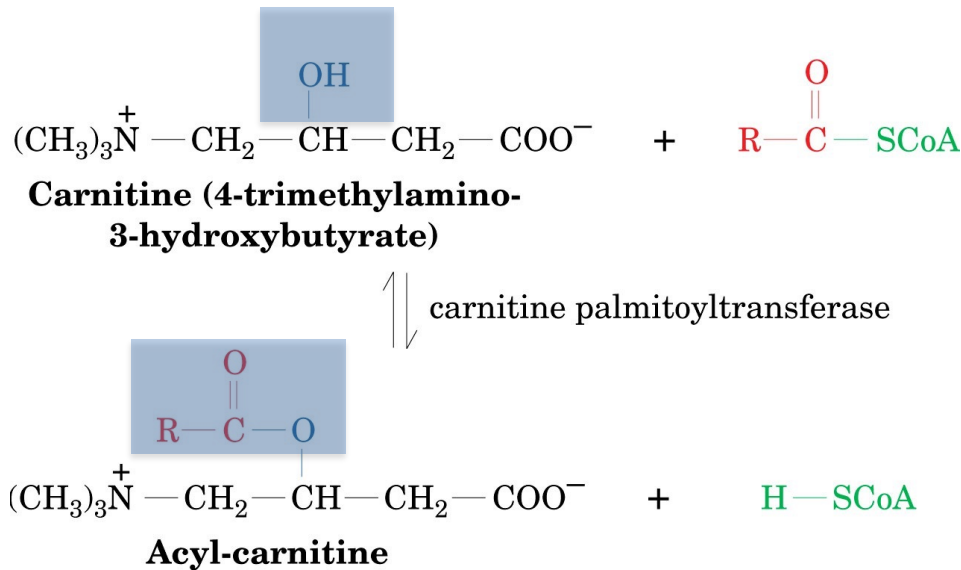
Αναστολη από :

με φωσφορυλίωση (από AMPK)
ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ
Palmitoyl CoA

- **ΜΕΤΑ ΑΠΌ ΓΕΥΜΑ (well-fed, post-absorptive state)**



• **Το μηλονυλο-CoA** (πρώτο βιοσυνθετικό παράγωγο των λιπ. οξέων) **παρεμποδίζει τη μεταφορά της καρνιτίνης (CAT-1) και αναστέλλει τη β-οξείδωση**



•Υψηλά επίπεδα μηλονυλο-CoA

σηματοδοτούν τη βιοσύνθεση

των λιπ οξέων (και αναστολή της

μεταφοράς της καρνιτίνης CAT-1, για

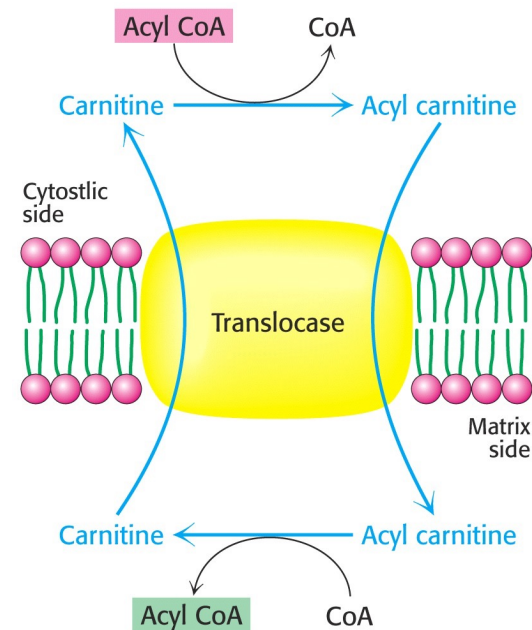
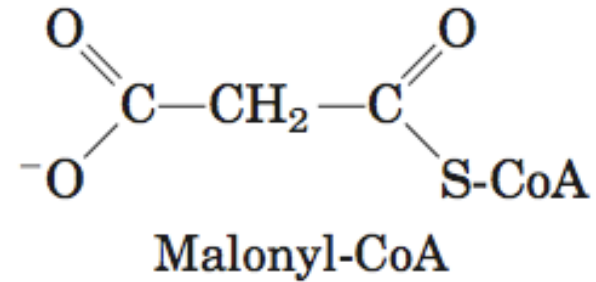
Μεταφορά και β-οξείδωση στα μιτοχόνδρια)

•Χαμηλά επίπεδα μηλονυλο-CoA

σηματοδοτούν την β-οξείδωση

των λιπ οξέων (και ενεργοποίηση της

μεταφοράς της καρνιτίνης CAT-1)

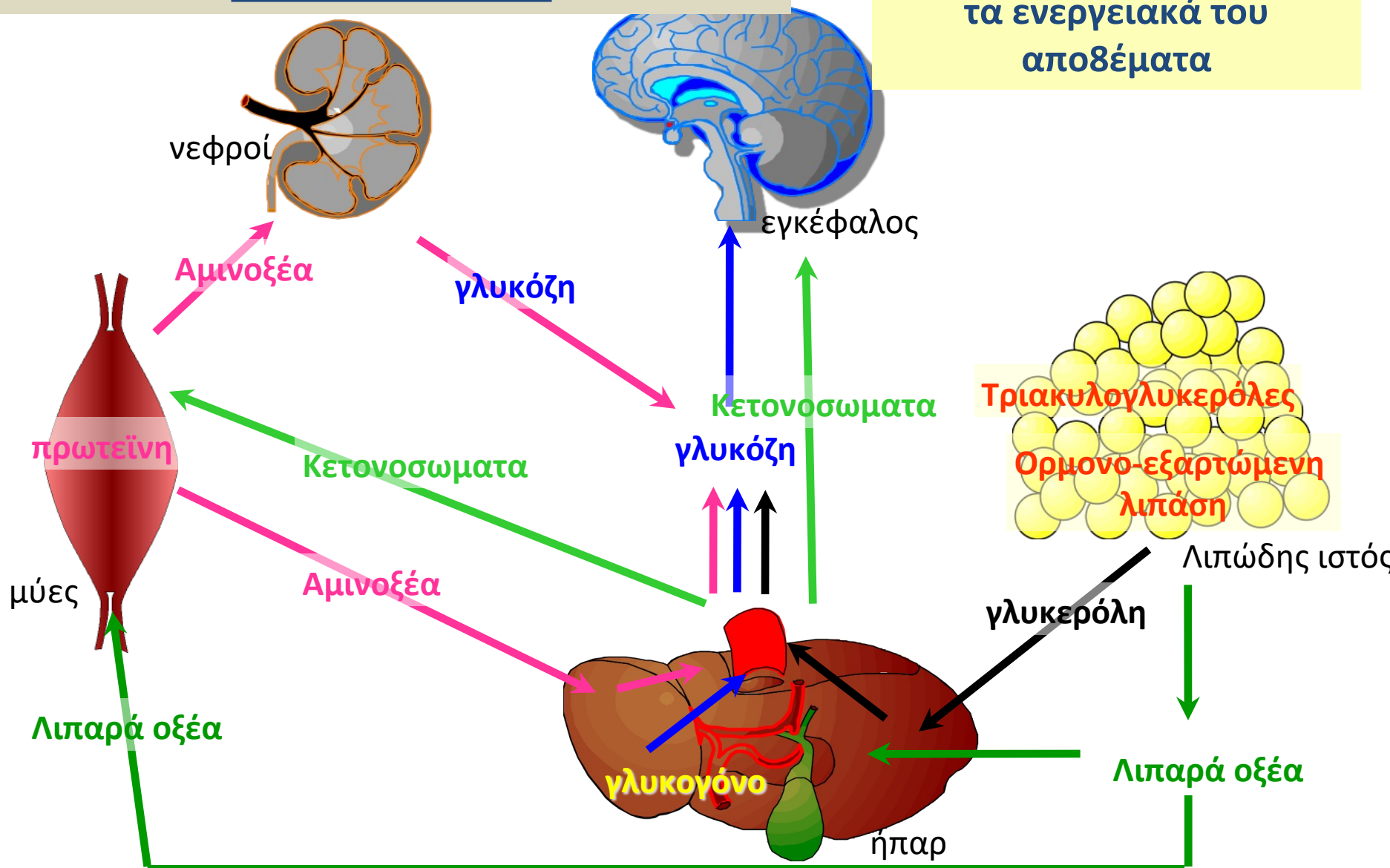


- ΜΕΤΑ ΑΠΌ ΓΕΥΜΑ (well-fed)

*Το ήπαρ είναι
γλυκολυτικό,
γλυκογονογενετικό
και
λιπογενετικό*

Ωρες μετά από γεύμα – ΝΗΣΤΕΙΑ
(early *fasting state*, *post-absorptive*–
ΕΚΚΡΙΣΗ ΓΛΥΚΑΓΟΝΗΣ)

Ο οργανισμός αρχίζει να
χρησιμοποιεί
τα ενεργειακά του
αποθέματα



B. ΝΗΣΤΕΙΑ (early fasting state)

- Εκκριση ΓΛΥΚΑΓΟΝΗΣ (λόγω ενεργοποίηση της κινάσης των πρωτεϊνών, PKA)
- Διεγείρεται η ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ του ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ (λόγω ενεργοποίησης της φωσφορυλάσης)
- ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ στο ήπαρ και παρεμπόδιση γλυκόλυσης (ενεργοποίηση της PKA, $\downarrow$ PFK2 και $\downarrow$ F-2P,6P)
- ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΗΠΑΡ ΣΤΟ ΑΙΜΑ (GLUT2), και μειωμένη είσοδος της σε μυικό και λιπώδη ιστό, για τροφοδοτηση εγκεφάλου.
- Αναστολή σύνθεσης λιπ οξέων (ανενεργή καρβοξυλάση του Acetyl-CoA, λόγω φωσφορυλίωσης)
- Το ήπαρ και οι μύες ξεκινούν να χρησιμοποιουν λιπ οξέα ως καύσιμα
- Συνέχιση γλυκονεογενεσης από γλυκερόλη (από λιπόλυση) και ανθρακ.σκελετους αα.

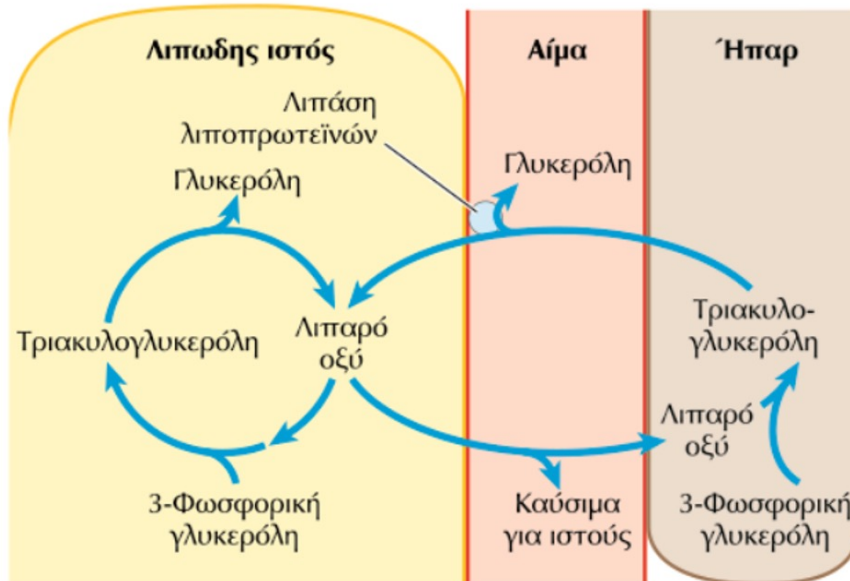
Σ. ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΑΣΙΤΙΑ

•1ο 24-ΩΡΟ :

- Κινητοποίηση TAGs σε λιπώδη ιστό

Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΩΝ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ

- Μετα τη **λιπόλυση** στο **λιπ ιστό** ένα μέρος των **ΛΟ** επαναστεροποιείται (πριν εξαχθεί)
 - και ένα μέρος "εξάγεται" σε **μύες για ενέργεια** και
 - και ένα μέρος σε **ήπαρ** Όπου **ανακυκλώνεται** σε TAGs
-
- **Από ήπαρ οι TAGs** μεταφέρονται με λιποπρωτεΐνες πάλι σε **λιπ ιστό**
 - Οπου και «εισάγονται» ως ελεύθερα ΛΟ μεσω δράσης εξωκυτ **λιπασης**
 - **Λιποπρωτεΐνων**



Κατα τη νηστεία :

- Απενεργοποιείται η καρβοξυλαση του ακετυλο-CoA (ACC), μέσω φωσφορυλιωσης



- ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ στο ήπαρ και παρεμπόδιση γλυκόλυσης ($\downarrow$ PFK2 και $\downarrow$ F-2P,6P)

- **Κινητοποιούνται τα λιπ οξέα από λιπωδη ιστό και το ήπαρ** κατακλύζεται από λιπ οξέα και σχηματισμό acetyl-CoA από β-οξείδωση αυτών.

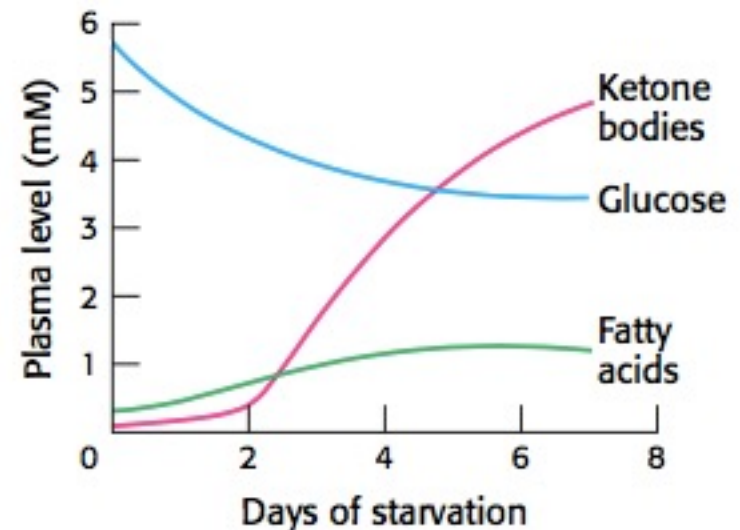
- Το acetyl--CoA δεν προλαβαίνει να μεταβολιστεί, και να οξειδωθεί παραπέρα σε κ. krebs με τον ίδιο ρυθμό (λείπει και το οξαλοξικό, λόγω γλυκονεογενεσης)

- το **ΟΞΑΛΟΞΙΚΟ** καταναλώνεται στην γλυκονεογενεση και όχι στο κ krebs

Σ. ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΑΣΙΤΙΑ

•1ο 24-ΩΡΟ :

- Κινητοποίηση TAGs σε λιπώδη ιστό
- Τα μυικά κύτταρα δεν προσλαμβάνουν γλυκόζη (έλλειψη ινσουλίνης), κάνουν **χρήση λιπαρών οξέων**. Η γλυκερόλη (απο λυπόλυση) εξάγεται στο ήπαρ για γλυκονεογένεση.
- Η αύξηση του Acetyl-CoA στα μυικά κύτταρα **απενεργοποιεί** την πυροσταφυλική **Αφυδρογονάση**, και το πυροσταφυλικό που συσσωρεύεται εξάγεται στο ήπαρ ως αλανίνη για γλυκονεογένεση.
- Αύξηση του Acetyl-CoA (στο ήπαρ)



Κ. ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΑΣΙΤΙΑ

•1ο 24-ΩΡΟ :

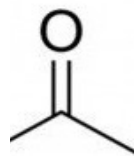
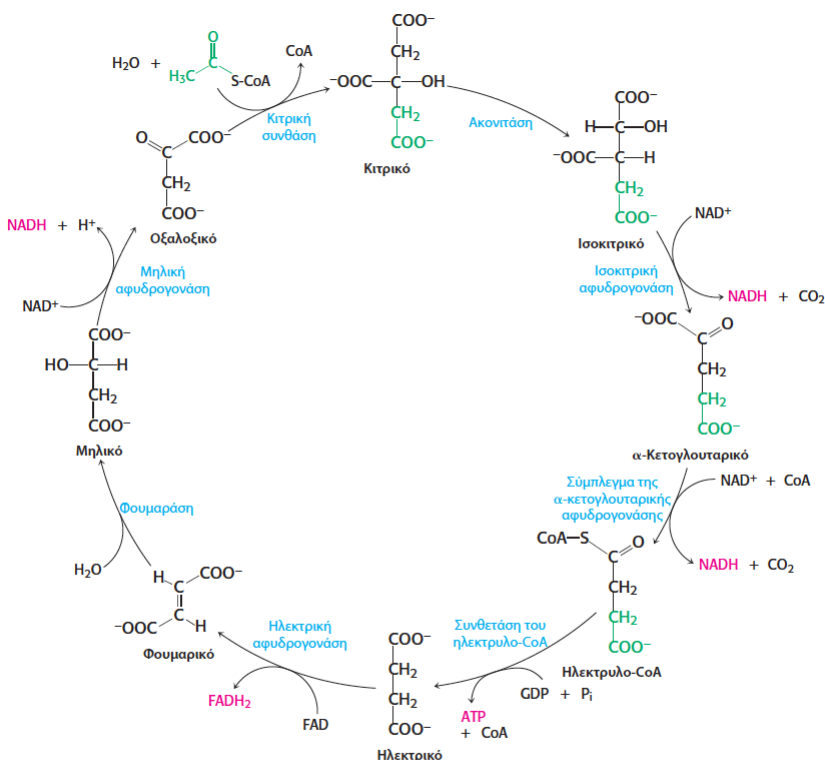
- Κινητοποίηση TAGs σε λιπώδη ιστό
- Τα μυικά κύτταρα δεν προσλαμβάνουν γλυκόζη (έλλειψη ινσουλίνης), κάνουν χρήση λιπαρών οξέων. Η γλυκερόλη (απο λυπόλυση) εξάγεται στο ήπαρ για γλυκονεογένεση.
- Η αύξηση του Acetyl-CoA στα μυικά κύτταρα απενεργοποιεί την πυροσταφυλική Αφυδρογονάση, και το πυροσταφυλικό που συσσωρεύεται εξάγεται στο ήπαρ ως αλανίνη για γλυκονεογένεση.
- αύξηση του Acetyl-CoA (στο ήπαρ)

•Μετά από 3 μέρες ασιτίας :

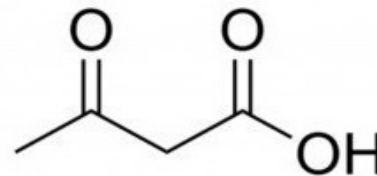
- Το παραγόμενο Acetyl-CoA (από αποικοδομήσεις) δεν μπορεί να αξιοποιηθεί στον κ. Krebs, διότι το οξαλοξικό καταναλώνεται στην γλυκονεογένεση)
Και γι αυτο **δίνει κετονοσώματα**
- Ο εγκέφαλος και η καρδιά χρησιμοποιούν τα **κετονοσώματα**

Όταν τα ενδιάμεσα του κ. Krebs (οξαλοξικό) χρησιμοποιούνται στην γλυκονεογένεση τότε :
ο κύκλος του krebs επιβραδύνεται και κατά συνέπεια και η οξειδωση του Ακετυλο-CoA → αύξηση Ακετυλο-CoA στο ήπαρ

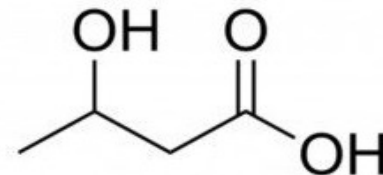
•Η σύνθεση και η μεταφορά των κετονοσωμάτων σε άλλους ιστούς επιτρέπει την αξιοποίησή του ακετυλο- CoA από αυτούς, όταν υπάρχει έλλειψη γλυκόζης.



Acetone



Acetoacetic acid



Beta-hydroxybutyric acid

Αρα, κατά την παρατεταμένη νηστεία (ασιτία)

**το ήπαρ γίνεται
γλυκογονολυτικό,
γλυκονεογενετικό,
Και
κετογενετικό**

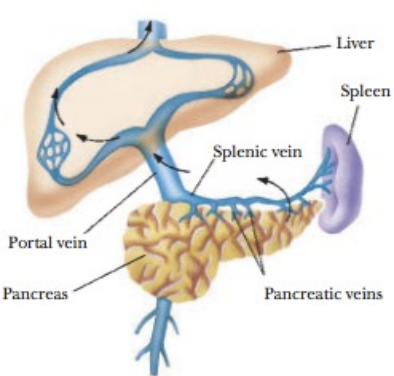
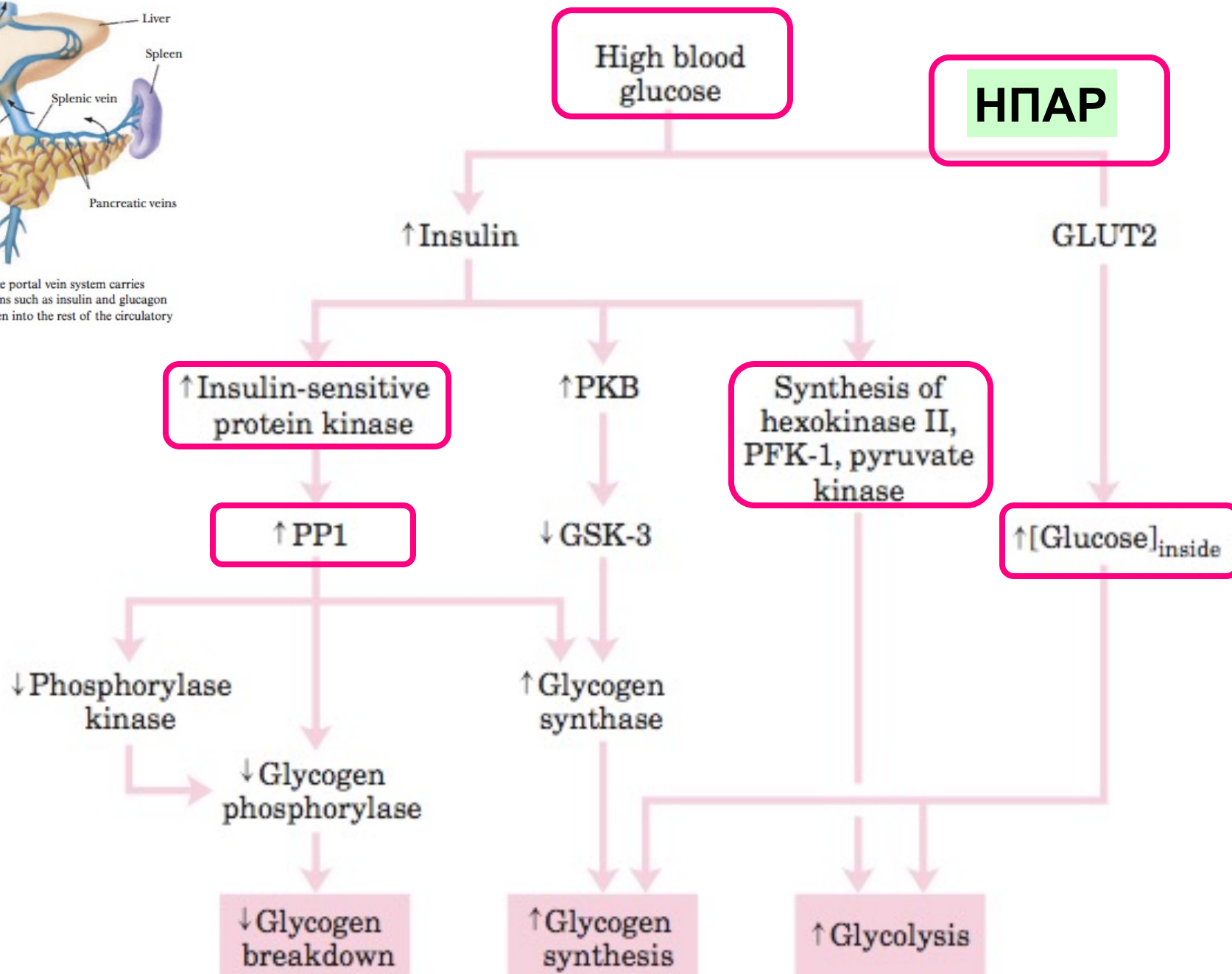
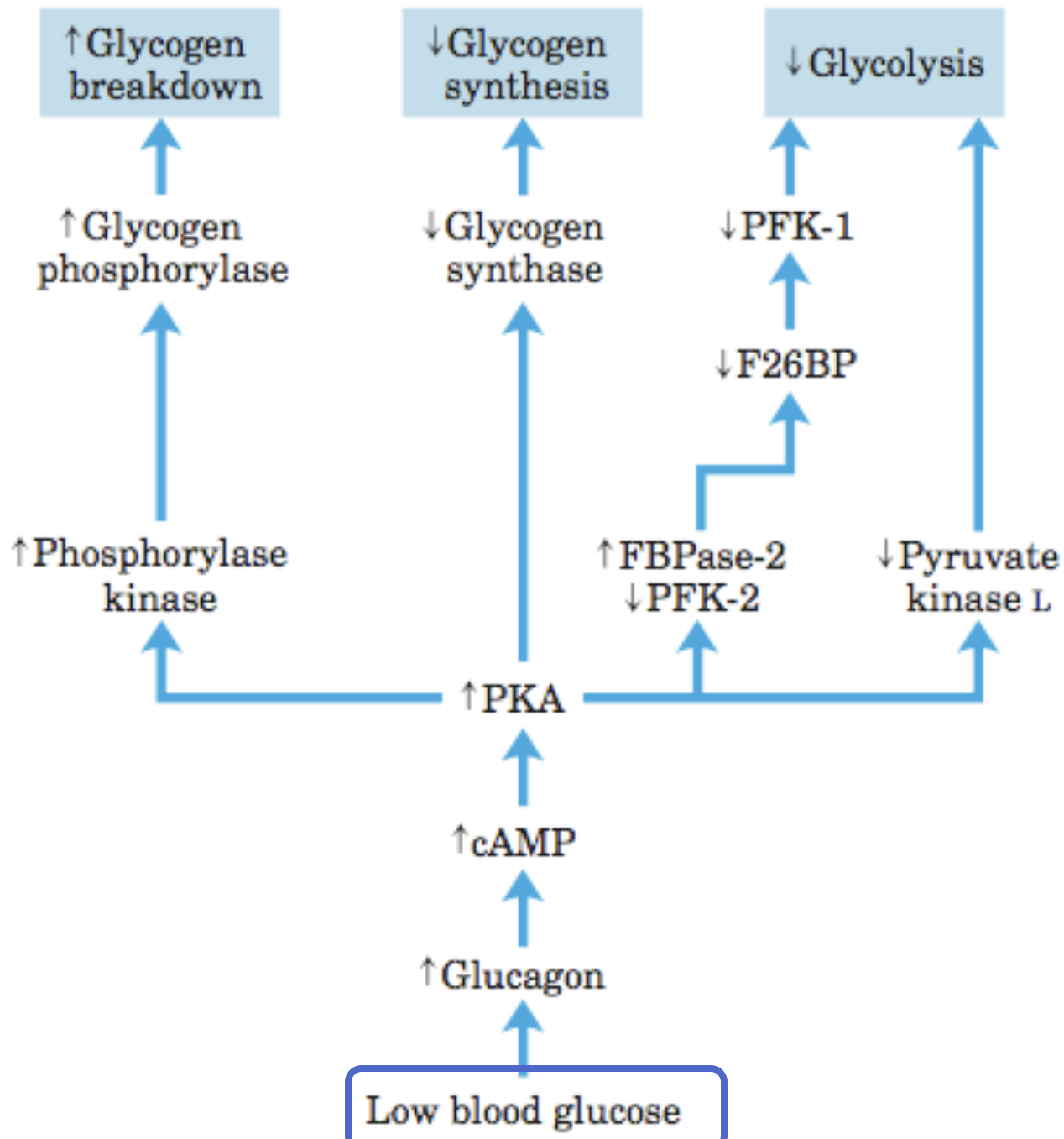


FIGURE 22.18 The portal vein system carries pancreatic secretions such as insulin and glucagon to the liver and then into the rest of the circulatory system.





НПАР

Σ. ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΑΣΙΤΙΑ

•Μετά από εβδομάδες ασιτίας

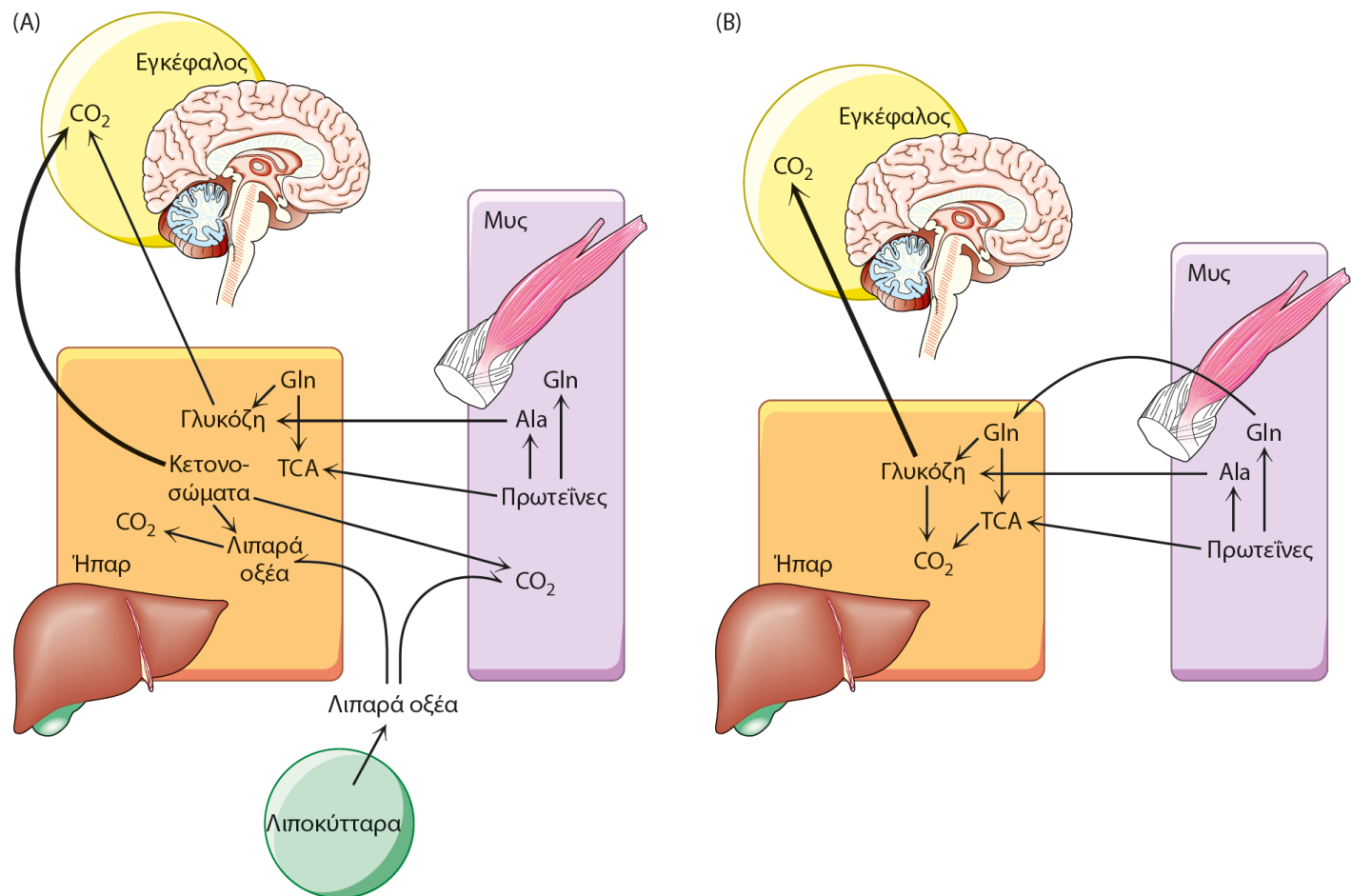
Μετά την εξάντληση αποθεμάτων λιπ οξέων και των κετονοσωμάτων

Αποικοδόμηση των πρωτεϊνών

➤ **Τελικά :** θάνατος από δυσλειτουργία καρδιάς, ήπατος ή νεφρών

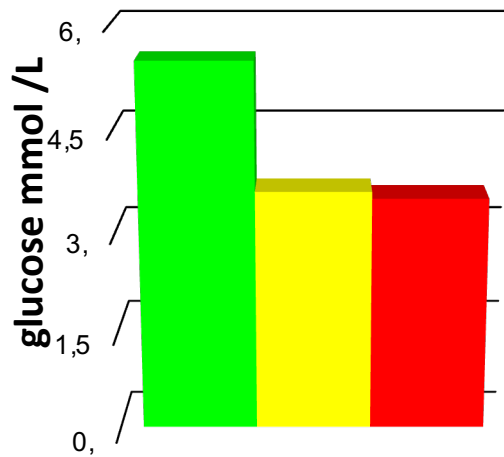
ΕΙΚΟΝΑ 27.15 Χρήση καυσίμων κατά τη διάρκεια παρατεταμένης αστίας.

Παρουσιάζεται μια απλοποιημένη απεικόνιση της σχέσης λιπώδους ιστού, ήπατος, μυών και εγκεφάλου. (Α) Επαρκής μάζα λίπους (Β) Όταν η μάζα λίπους εξαντληθεί. Παρουσιάζονται μόνον τα αμινοξέα αλανίνη και γλουταμίνη, καθώς είναι σημαντικά επίσης για τη μεταφορά αζώτου.

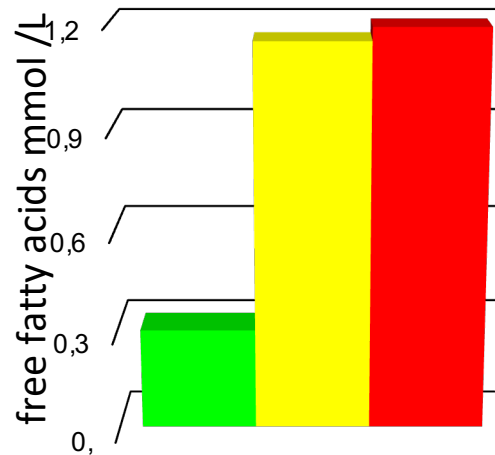


Plasma metabolic fuels

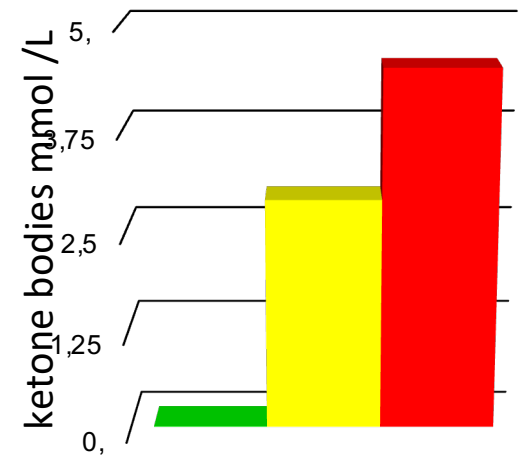
mmol /L	fed	fasting	starvation
glucose	5.5	3.6	3.5
free fatty acids	0.3	1.15	1.19
ketone bodies	0.01	2.9	4.5



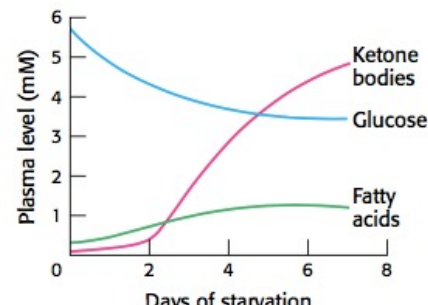
glucose



free fatty acids



ketone bodies



D. ΕΠΑΝΑΣΤΙΤΙΣΗ (refed state). (μετά από 12 ωρη νηστεία)

- Το ήπαρ αφήνει τη γλυκόζη για αξιοποίηση της από περιφερειακού ιστούς μεχρι να ανέβει αρκετά το επίπεδο της στο αίμα (βλ. K_M γλυκοκινάσης, και GLUT2)
- Το ήπαρ συνεχίζει να βρίσκεται σε κατάσταση γλυκονεογένεσης και χρήση γλυκόζης για αναπλήρωση αποθεμάτων γλυκογόνου.
- Μετά την αναπλήρωση του γλυκογόνου αρχίζει η σύνθεση των λιπαρών οξέων.



ΔΙΑΙΤΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

❑ **Δίαιτες με χαμηλά λιπαρά :** δεν υπάρχουν επαρκείς TAGs για αποθήκευση σε λιπ ιστό, εκτός κι αν χορηγείται τροφή πλούσια σε υδατάνθρακες .

❑ **Κετογενετικές δίαιτες** (δίαιτες με χαμηλούς υδατάνθρακες) ή Δίαιτες με υψηλή πρωτεΐνη (μέτρια λιπαρά). **επιδίωξη λιπόλυσης.** ↓ Γλυκόζης → χαμηλή ινσουλίνη

Το ήπαρ γλυκογενετικό όπως σε αστία, (για να διατηρηθεί η γλυκόζη του εγκεφάλου και των ερυθρων αιμοσφαιρίων), και κετογενετικό, για απαραίτητη ενέργειαΚίνδυνος τα άτομα να γίνουν κετοξικά...

❑ **Οι 2 πρώτες εβδομάδες:** ενθαρρυντικό χάσιμο βάρους, λόγω απώλειας νερού και μόνο, λόγω κατανάλωσης γλυκογόνου.

❑ **Το χάσιμο βάρους λόγω αστίας** (για εβδομάδες) είναι επικίνδυνο εξαιτίας του ότι καταναλώνονται πρωτεΐνες για την παροχή α για τη γλυκονεογένεση

❑ **Δίαιτες με υδατάνθρακες (low glycemic index , intrinsic, Φυτικοί Υ/Α).**

Στοχεύουν σε λιγότερη γλυκόζη στο αίμα μετά απο γεύμα → μειωμένη έκκριση ινσουλίνης→ μείωση σύνθεσης λιπ οξέων και TAG.

❑ **Δίαιτες με φυτικές ίνες.**

Δίνουν αίσθημα πληρότητας, αλλά μειώνουν απορρόφηση προϊόντων πέψης (θρεπτικά συστατικά).

Βιοχημική εικόνα ασιτίας παρόλου που υπάρχουν υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα

✓ Το κύτταρο σε κατάσταση **γλυκονεογένεσης**

✓ Αποικοδόμηση γλυκογόνου

✓ **Εξοδος γλυκόζης** απο ήπαρ

- υπερπαραγωγή γλυκόζης σε ήπαρ (**γλυκονεογένεση**)
- Χαμηλή απορρόφηση γλυκόζης από άλλους ιστούς.
- Παρουσία γλυκόζης σε ουρά (σακχαρώδης)
- Αυξημένη απώλεια νερού με ούρα (πολυδιψία)

• **ΤΥΠΟΣ I (Ινσουλινο-εξαρτωμενος, νεανικός):** προκαλείται από αυτοάνοση καταστροφή κυττάρων β του παγκρέατος και **όχι παραγωγή ινσουλίνης**

• **ΤΥΠΟΣ II (ΟΧΙ Ινσουλινο-εξαρτωμενος τύπος):**

• Τα κύτταρα χάνουν απόκριση σε ινσουλίνη, παρατηρείται σε μεγαλύτερες ηλικίες
Αποτελεί 90% περιπτώσεων

ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

- Το ήπαρ βρίσκεται σε κατάσταση «γλυκονεογένεσης», και το οξαλοξικό (OAA) Εξαντλείται και δεν επαρκεί για κυκλο Krebs (CAC)

- Χρησιμοποιούνται τα **λιπ οξέα**
- ως κύρια καυσίμα και**
- παράγονται κετονοσώματα (ήπαρ)**

«Απουσία» ινσουλίνης
κινητοποιούνται λιπαρά οξέα
από λιπ ιστό (λιπόλυση)

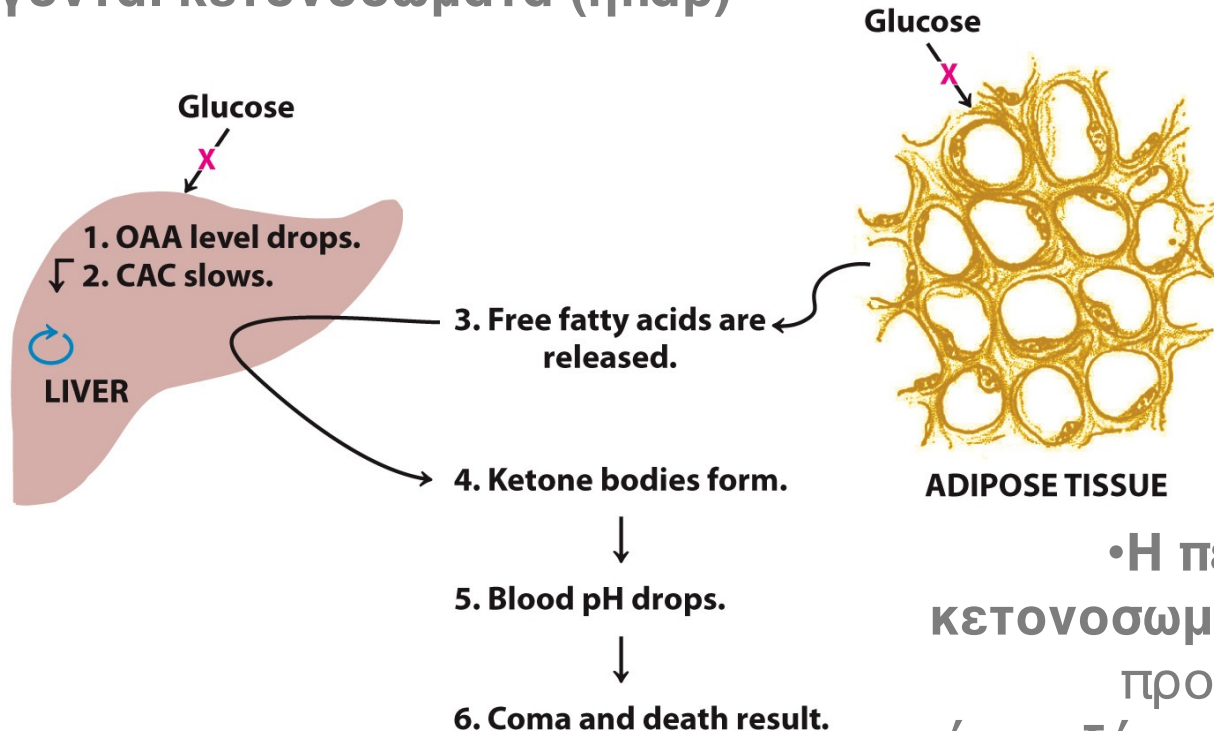


Figure 27.12
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

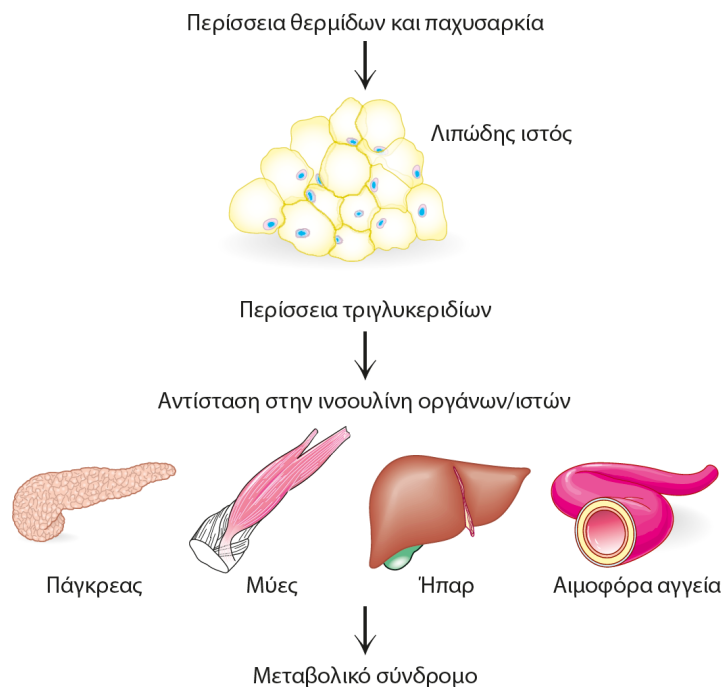
• Η περίσσεια
κετονοσωμάτων μπορεί να
προκαλέσει
κέτο-οξέωση (πτώση pH του
αίματος) εως κώμα και
θάνατο

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ (obesity)

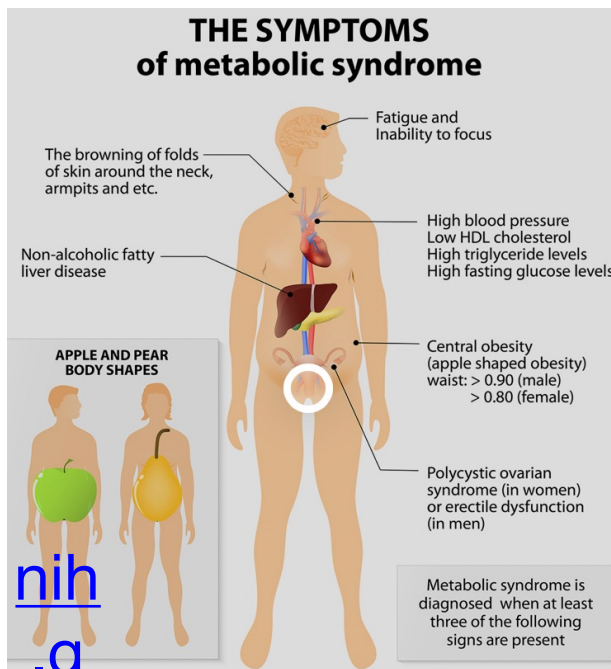
Το ήπαρ σε κατάσταση «σίτισης» και η κατάσταση «ασιτίας» πολύ σύντομη για να επιτευχτεί λιπόλυση.

Οδηγεί σε Μεταβολικό σύνδρομο :

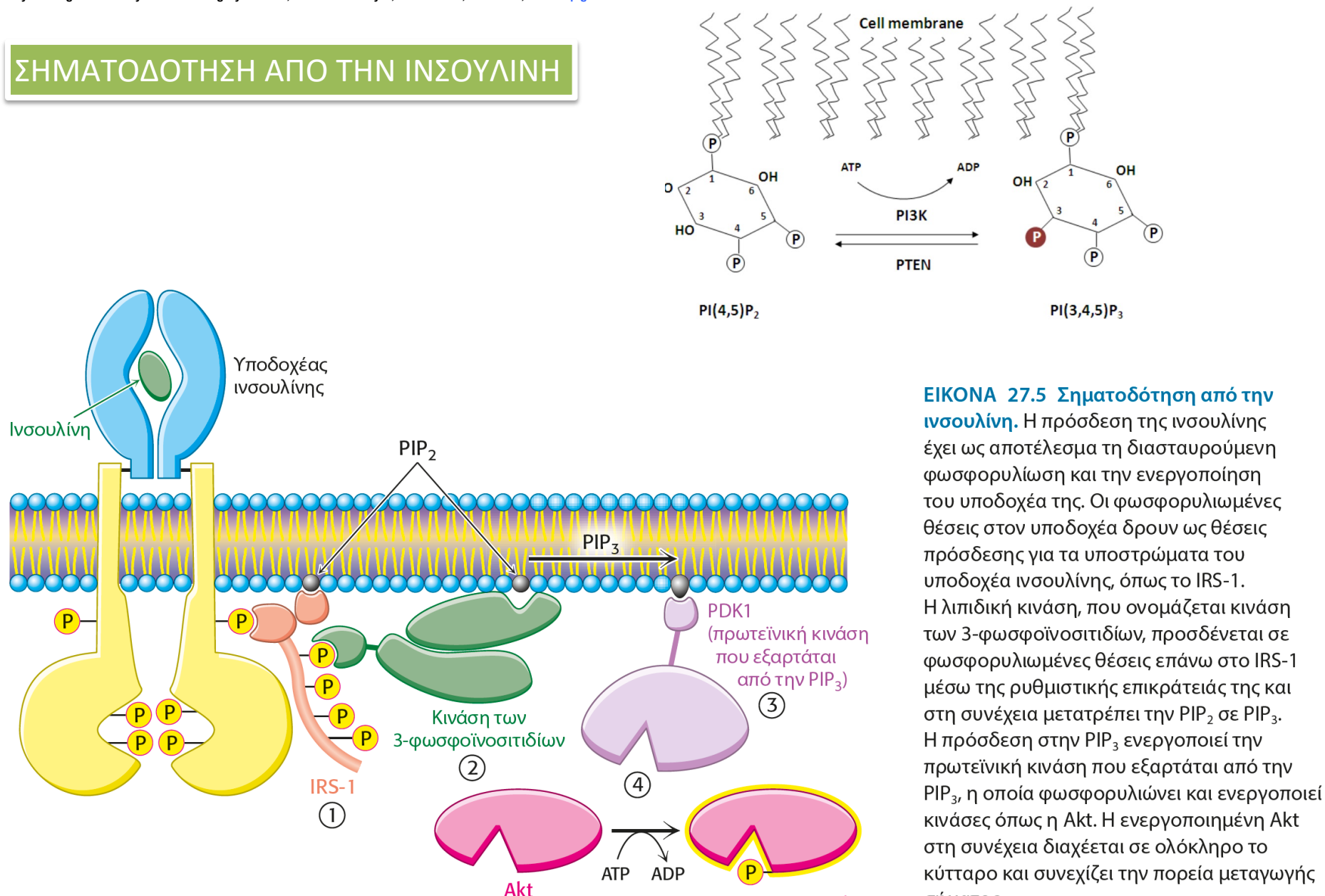
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- Υπεργλυκεμία
- Υπερλιπιδεμία
- Αντίσταση σε ινσουλίνη
- Καρδιοαγγειακές παθήσεις.
- Διαβήτη τύπου II



ΕΙΚΟΝΑ 27.6 Στην παχυσαρκία μπορεί να ξεπεραστεί η αποθηκευτική χωρητικότητα του λιπώδους ιστού. Όταν υπάρχει περίσσεια πρόσληψης θερμίδων, η αποθηκευτική χωρητικότητα του λιπώδους ιστού μπορεί να ξεπεραστεί, με επιβλαβή αποτελέσματα. Η περίσσεια λίπους συσσωρεύεται σε άλλους ιστούς, με αποτέλεσμα τη βιοχημική δυσλειτουργία τους. Όταν προσβάλλονται το πάγκρεας, οι μύες, το ήπαρ και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων, μπορεί να προκύψει το μεταβολικό σύνδρομο, μια κατάσταση που συχνά προηγείται του διαβήτη τύπου 2. [Κατά S. Fröjdö, H. Vidal, and L. Pirola. *Biochim. Biophys. Acta* 1792:83-93, 2000. Fig. 1.]



ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ



ΕΙΚΟΝΑ 27.5 Σηματοδότηση από την ινσουλίνη. Η πρόσδεση της ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα τη διασταυρούμενη φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση του υποδοχέα της. Οι φωσφορυλιωμένες θέσεις στον υποδοχέα δρουν ως θέσεις πρόσδεσης για τα υποστρώματα του υποδοχέα ινσουλίνης, όπως το IRS-1. Η λιπιδική κινάση, που ονομάζεται κινάση των 3-φωσφοϊνοσιτιδίων, προσδένεται σε φωσφορυλιωμένες θέσεις επάνω στο IRS-1 μέσω της ρυθμιστικής επικράτειάς της και στη συνέχεια μετατρέπει την PIP_2 σε PIP_3 . Η πρόσδεση στην PIP_3 ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση που εξαρτάται από την PIP_3 , η οποία φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί κινάσες όπως η Akt. Η ενεργοποιημένη Akt στη συνέχεια διαχέεται σε ολόκληρο το κύτταρο και συνεχίζει την πορεία μεταγωγής

Η AKT κινάση ή κινάση πρωτεϊνών Β ΕΠΑΓΕΙ άλλες κινάσες και απορρόφηση γλυκόζης με επαγωγή GLUT4 ΣΕ ΜΥΕΣ, ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ

Στρες λόγω περίσσειας ενέργειας

Υπερβολική διατροφή

↑ Παροχή λιπαρών οξέων

↑ Λιπο-ακετυλο-CoA

↑ Τριακυλογλυκερόλες

Αντίσταση σε ινσουλίνη

↑ DAG

↑ Κεραμίδιο

Σερινυλο-κινάσες
που επάγονται από
το στρες

IR

GLUT4

CAI

NADH
FADH₂

TCA

ETC

CO₂ και ATP

Αντιοξειδωτική
άμυνα

ROS

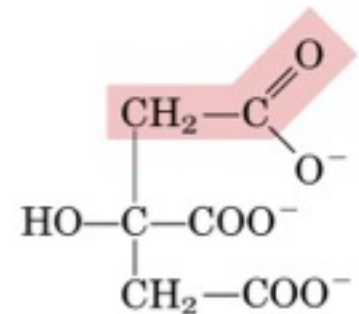
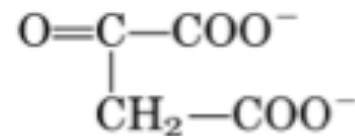
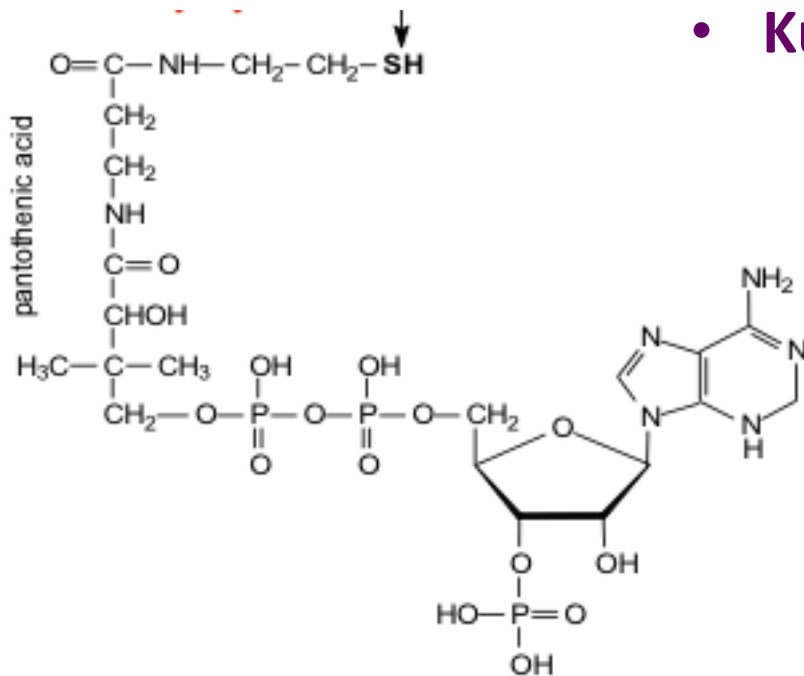
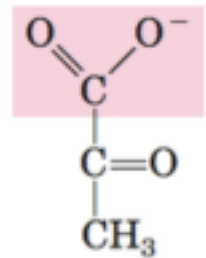
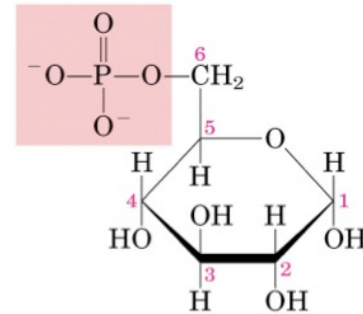
Υπερφόρτωση
μιτοχονδρίων

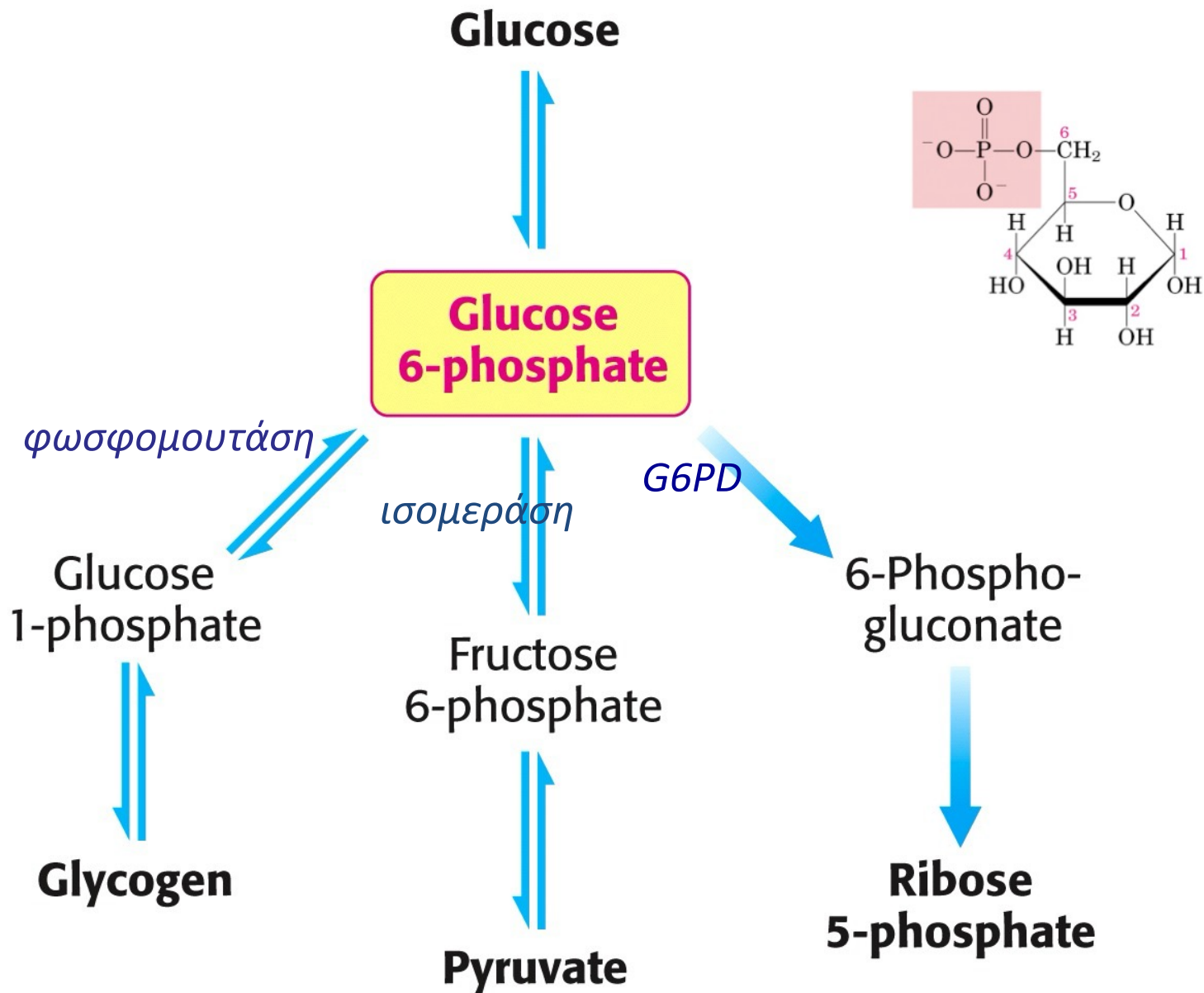
ΜΥΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

ΕΙΚΟΝΑ 27.7 Η περίσσεια λίπους στους περιφερειακούς ιστούς μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Η συσσώρευση περίσσειας λίπους στους περιφερειακούς ιστούς, κυρίως στους μύς, μπορεί να διαταράξει κάποιες πορείες μεταγωγής σήματος και αδόκιμα να ενεργοποιήσει άλλες. Συγκεκριμένα, οι διακυλογλυκερόλες και το κεραμίδιο ενεργοποιούν πορείες που επάγονται από το στρες (καταπόνηση), οι οποίες παρεμβαίνουν στη σηματοδότηση της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη. (Συντομογραφίες: DAG, διακυλογλυκερόλη· TG, τριακυλογλυκερόλες· CAI, ακυλομεταφοράση της καρνιτίνης 1· TCA, κύκλος του κιτρικού οξέος· ROS, αντιδραστικές ενώσεις οξυγόνου· GLUT4, μεταφορέας γλυκόζης 4· ETC, αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων· IR, υποδοχέας ινσουλίνης.)

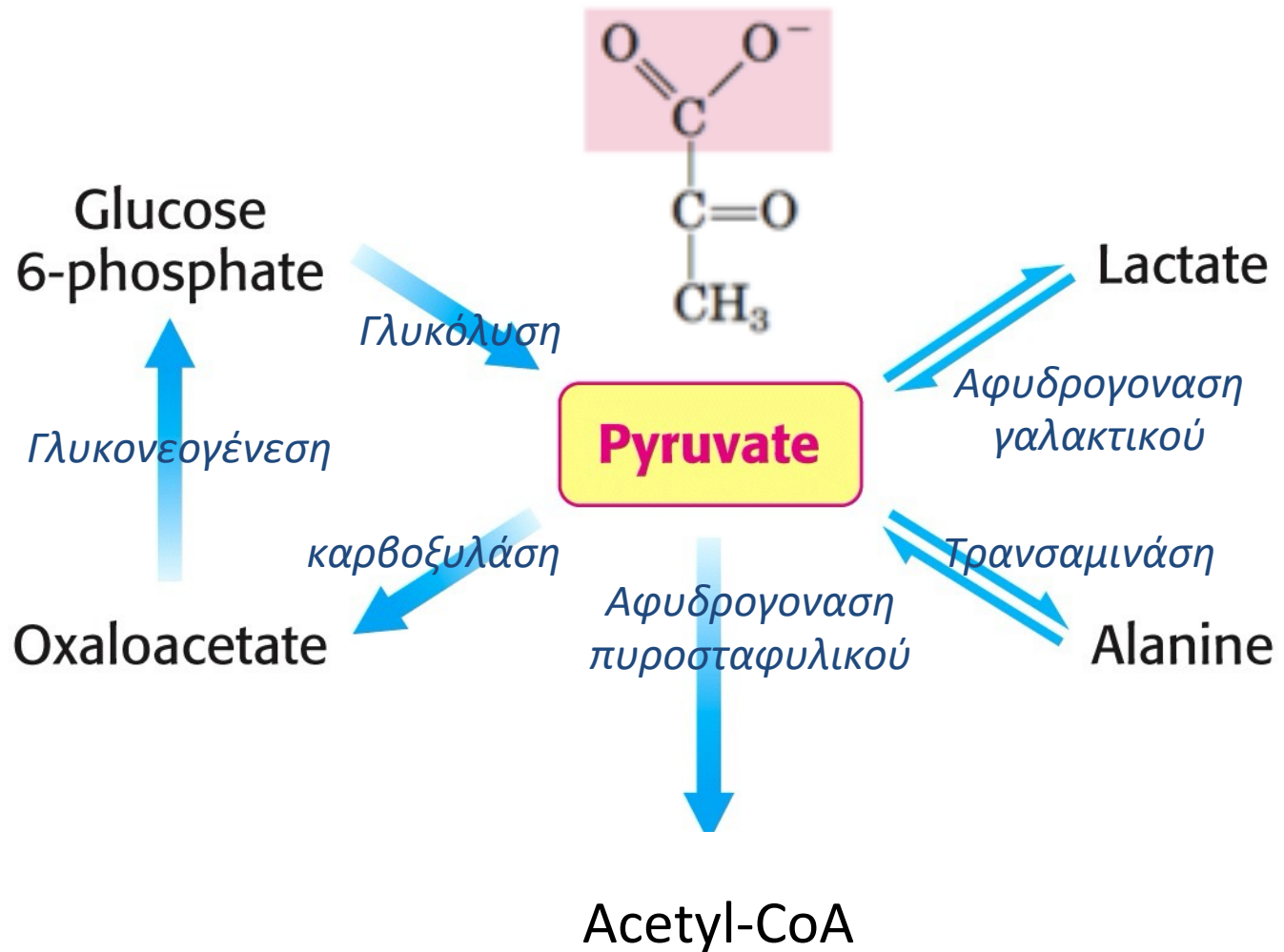
ΚΟΜΒΙΚΑ ΜΟΡΙΑ

- 6-φωσφορική γλυκόζη
- πυροσταφυλικό
- Acetyl-CoA
- Κιτρικό
- Οξαλοξικό

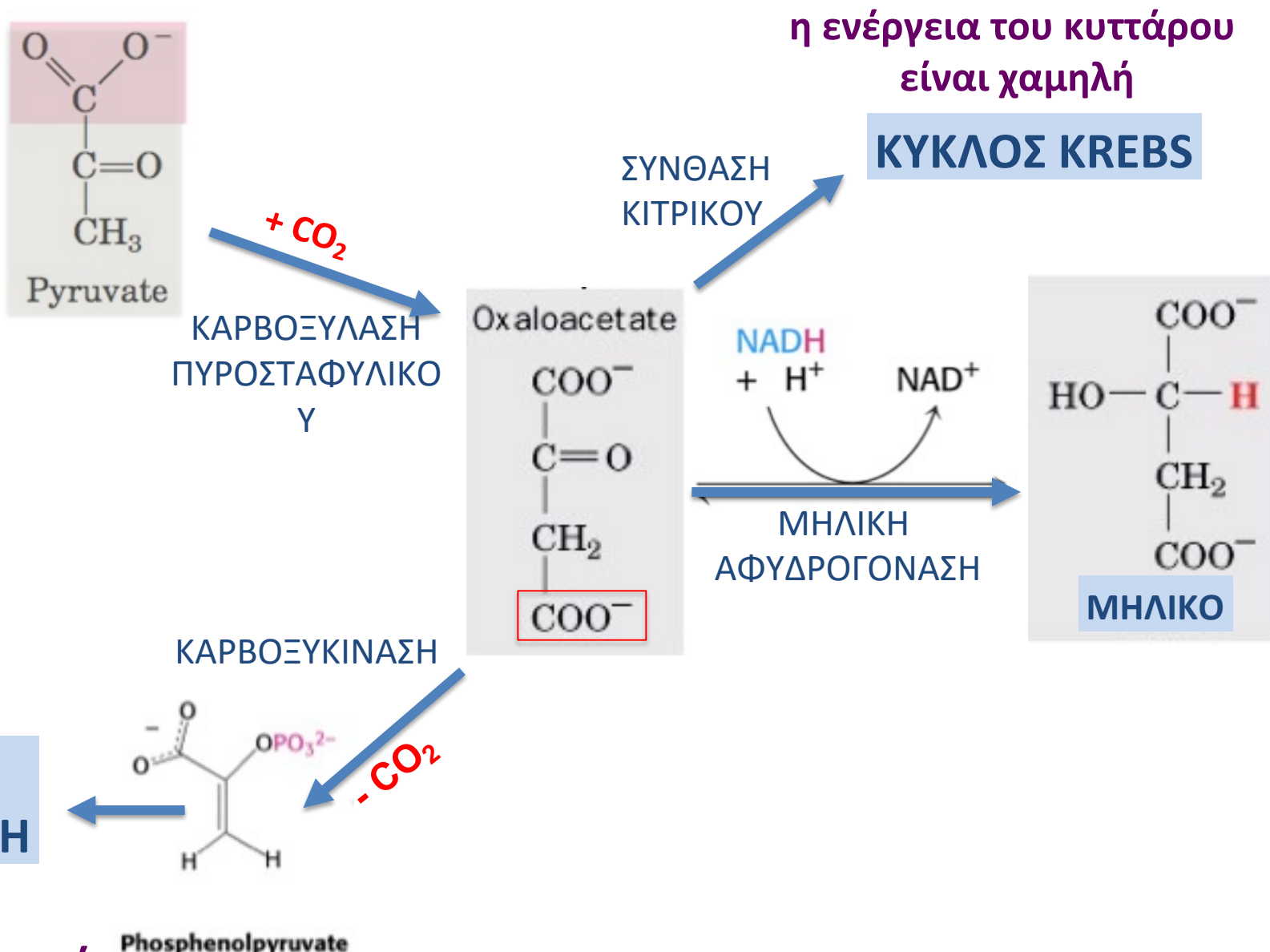




ΚΟΜΒΙΚΑ ΜΟΡΙΑ - ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟ

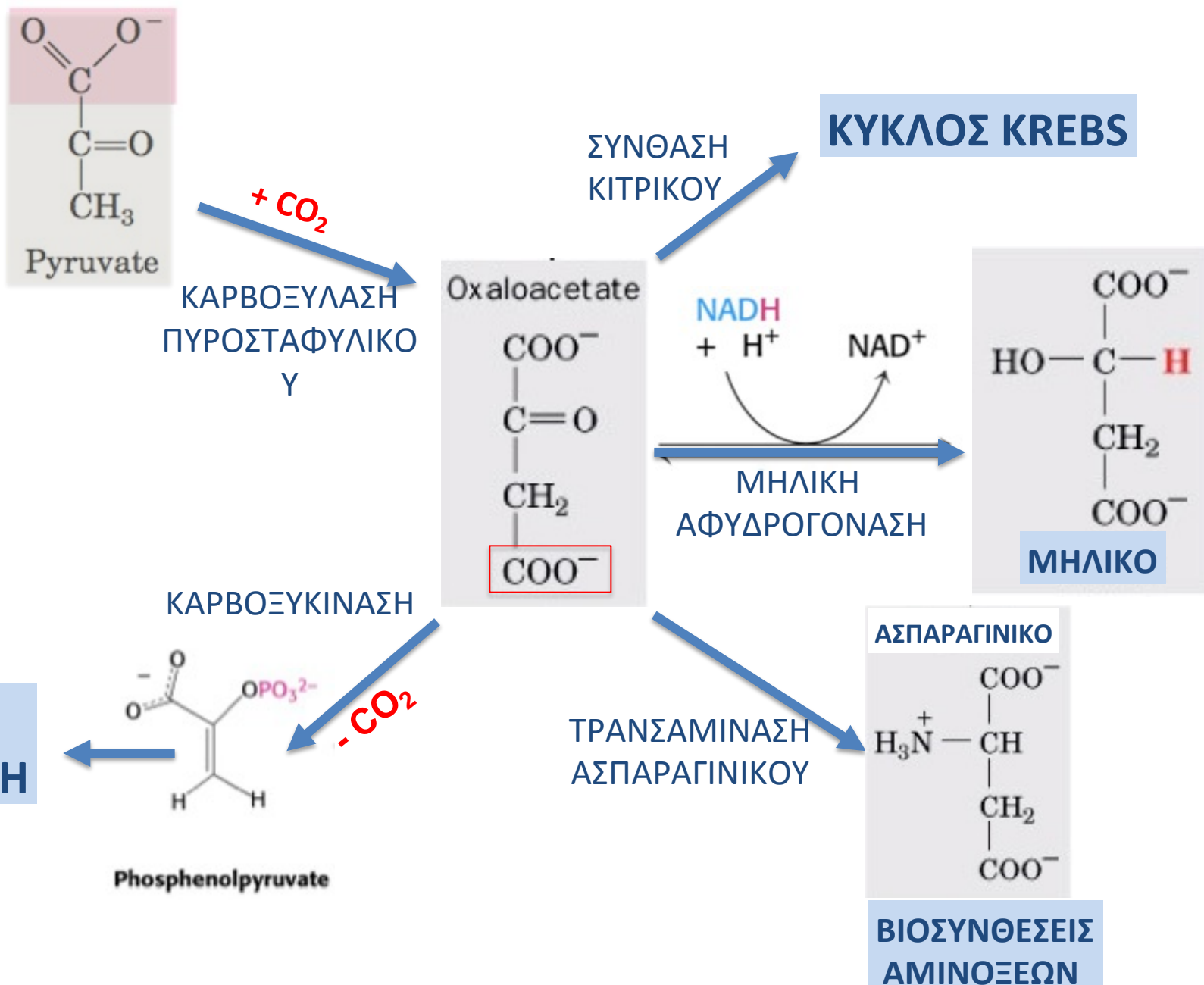


ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΤΥΧΕΣ του ΟΞΑΛΟΞΙΚΟΥ



Όταν η ενέργεια του κυττάρου είναι υψηλή (ATP)

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΤΥΧΕΣ του ΟΞΑΛΟΞΙΚΟΥ

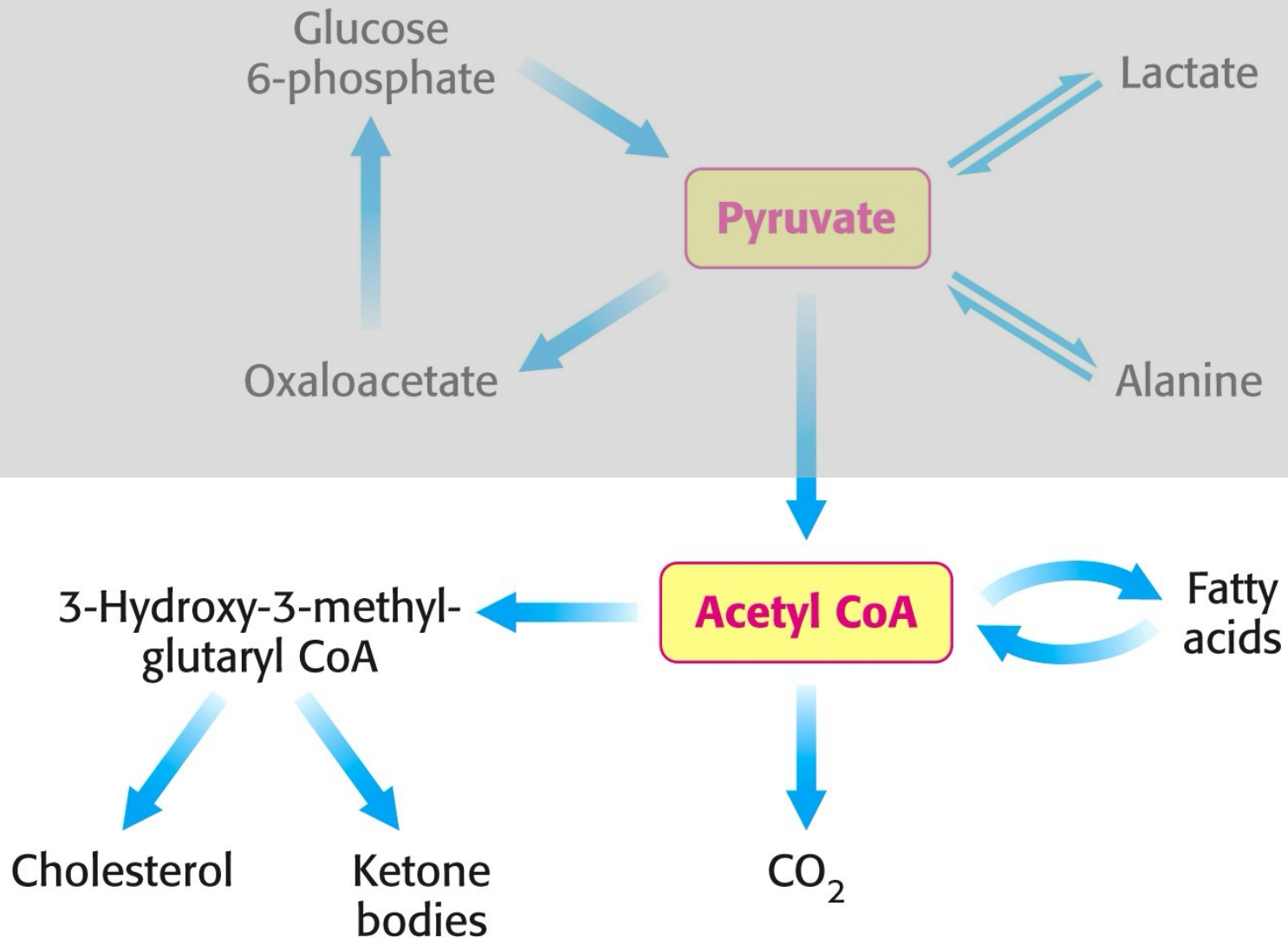


Το ΟΞΑΛΟΞΙΚΟ μπορεί να μεταφερθεί και ως ΦΟΥΜΑΡΙΚΟ στο κυτταροπλάσμα (από κ. ουρίας)



Εικόνα 23.18 Μεταβολική ολοκλήρωση του μεταβολισμού του αζώτου. Ο κύκλος της ουρίας, η γλυκονεογένεση και η τρανσαμίνωση του οξαλοξικού συνδέονται μέσω του φουμαρικού και του ασπαραγινικού.

ΚΟΜΒΙΚΑ ΜΟΡΙΑ – Ακετυλο- CoA



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ :

➤ διαθεσιμότητα υποστρωμάτων

Πχ. -η συγκέντρωση των λιπ οξέων στο αίμα ελέγχει την κετογένεση στο ήπαρ

-Η γλυκονεογένεση στο ήπαρ ελέγχεται από διαθεσιμότητα υποστρωμάτων (αλα, glycerol)

-Ρύθμιση της **τρανσφοράς της καρνιτίνης (CAT-1) από το το μηλονυλο-CoA.**

➤ αναστολή από τα τελικά προϊόντα (feed-back)

Πχ. – Αναστολή της εξοκινάσης από την G6P.

-Αναστολή της PFK-1 από το κιτρικό, το ATP, και το PEP.

-της καρβοξυλάσης του Acetyl-CoA (CCA) από το παλμιτικό και της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης από το Ακετυλ-CoA.

➤ Αλλοστερικός έλεγχος (ένζυμα –κλειδιά)

Πχ. Το ATP δρά ως αλλοστερικός αναστολέας της PFK, ενώ το AMP αλλοστερικός ενεργοποιητής της.

➤ Διαμερισματοποίηση

Π.χ - Βιοσύνθεσεις (κυτταρόπλασμα) και οξειδώσεις(μιτοχόνδρια)

➤ Ομοιοπολική τροποποίηση ενζύμων