

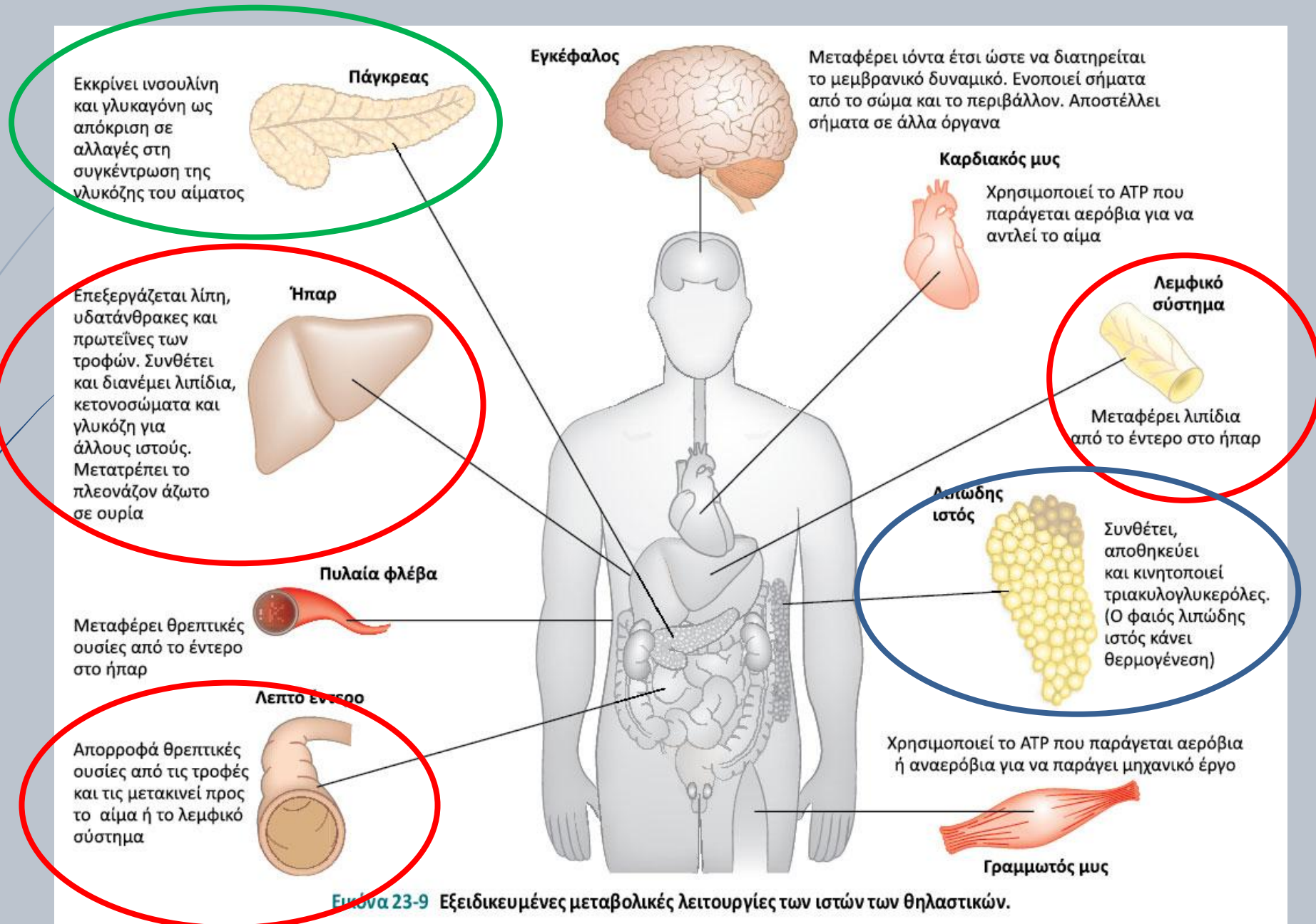
ΕΝΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

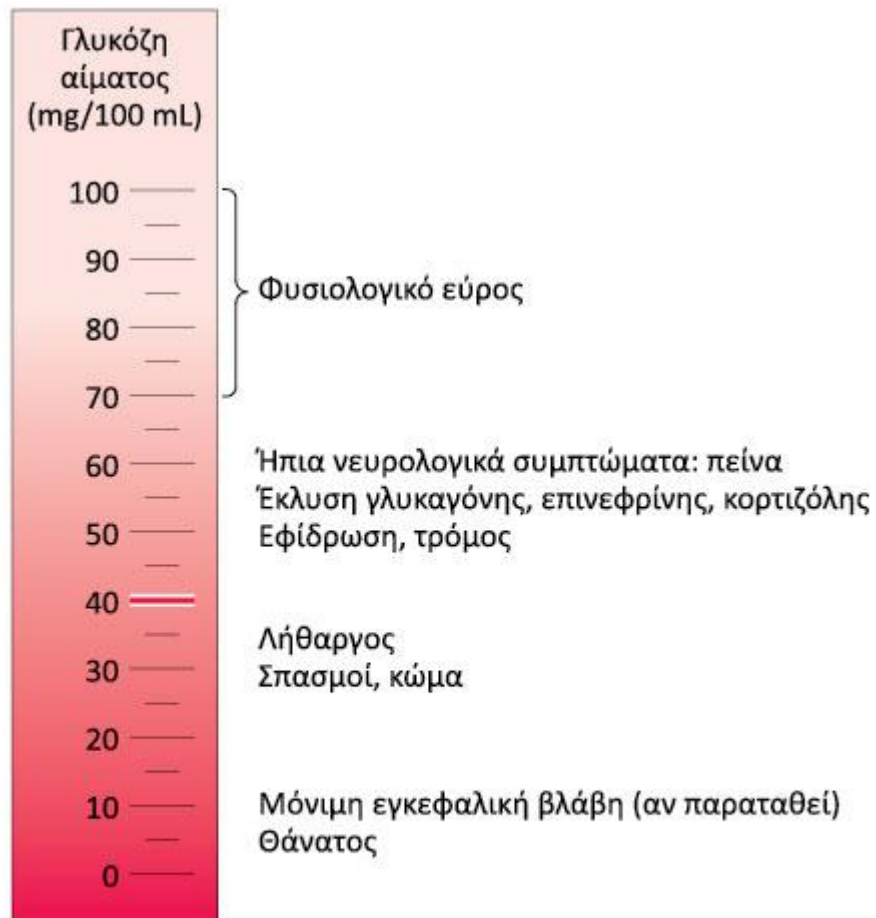
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΧΑΝΔΡΗΣ

ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ



ΒΑΣΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΟΡΓΑΝΩΝ



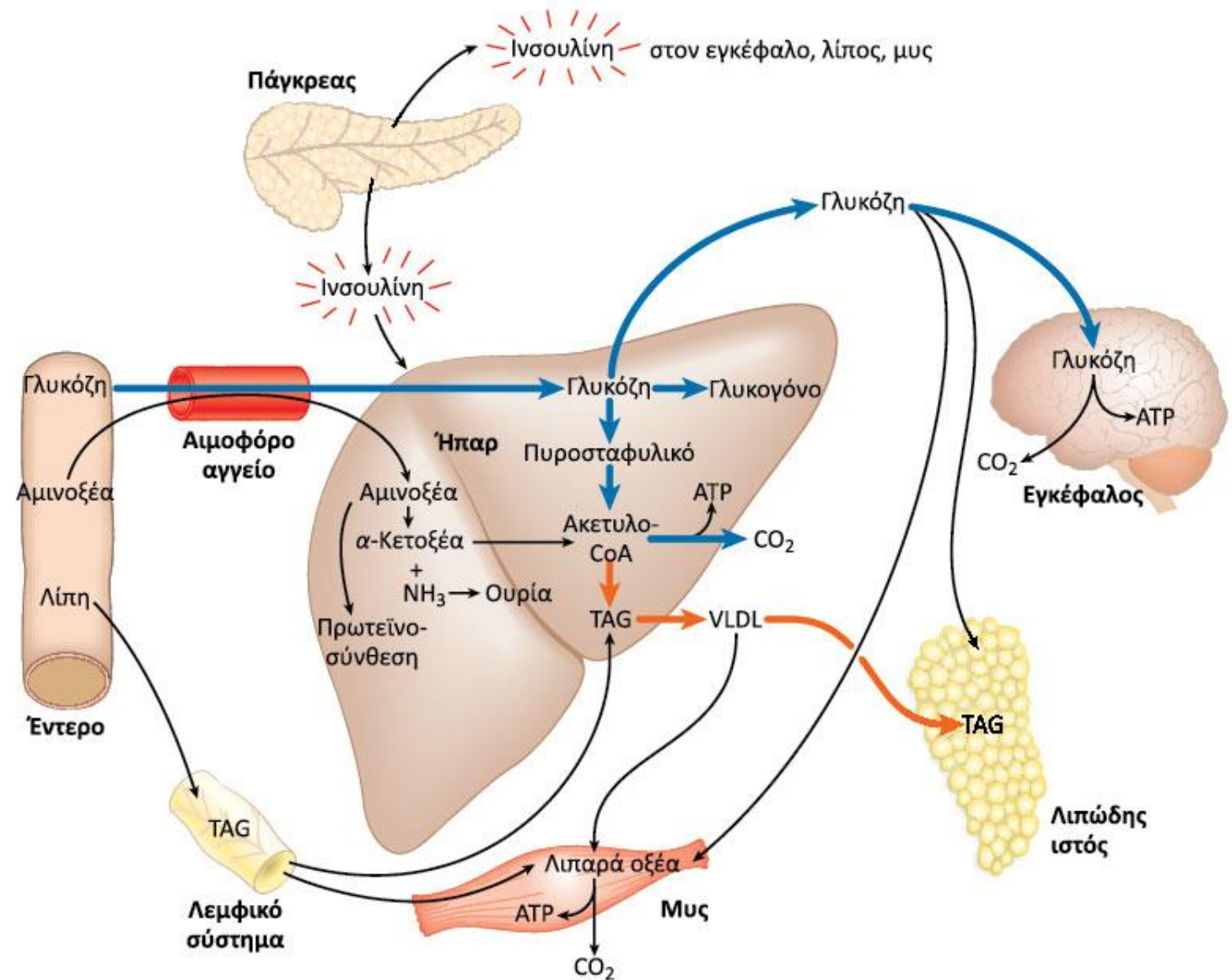


Εικόνα 23-21 Οι φυσιολογικές επιπτώσεις της υπογλυκαιμίας στον άνθρωπο. Επίπεδα γλυκόζης αίματος από 40 mg/100 ml και κάτω συνιστούν σοβαρή υπογλυκαιμία.

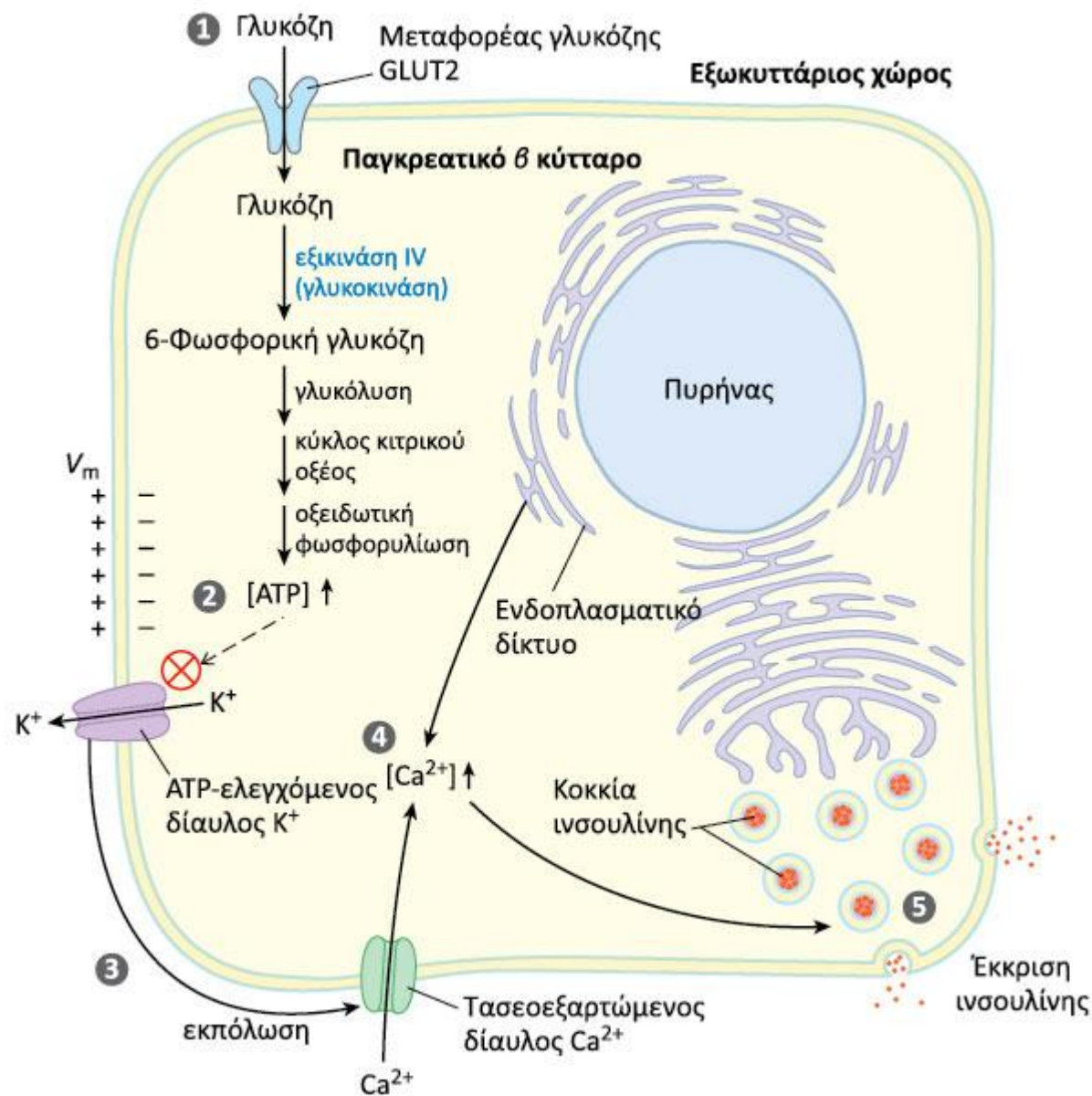
Εικόνα 23-22 Η κατάσταση κα-

λής θρέψης: το λιπογόνο ήπαρ.

Αμέσως μετά από ένα γεύμα με άφθονες θερμίδες, γλυκόζη, λιπαρά οξέα και αμινοξέα εισέρχονται στο ήπαρ. Τα μπλε βέλη ακολουθούν την πορεία της γλυκόζης, τα πορτοκαλί βέλη ακολουθούν την πορεία των λιπιδίων. Η ινσουλίνη που εκκρίνεται ως απόκριση στην υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα διεγείρει την πρόσληψη της γλυκόζης από τους ιστούς. Μια ποσότητα γλυκόζης εισέρχεται στον εγκέφαλο για να καλύψει τις ενεργειακές ανάγκες του, ενώ μια άλλη στο λιπώδη και το μυϊκό ιστό. Στο ήπαρ, η πλεονάζουσα γλυκόζη οξειδώνεται σε ακετυλο-CoA, το οποίο χρησιμοποιείται για τη σύνθεση τριακυλογλυκερολών που προορίζονται για εξαγωγή προς τον λιπώδη και μυϊκό ιστό. Το NADPH που είναι απαραίτητο για τη σύνθεση των λιπιδίων παράγεται από την οξείδωση της γλυκόζης στην οδό των φωσφορικών πεντοζών. Τα πλεονάζοντα αμινοξέα μετατρέπονται σε πυροσταφυλικό και ακετυλο-CoA, τα οποία επίσης χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση των λιπιδίων. Τα λίπη της τροφής μετακινούνται από το έντερο ως χυλομικρά, μέσω του λεμφικού συστήματος, στο ήπαρ, τους μύς και τον λιπώδη ιστό.

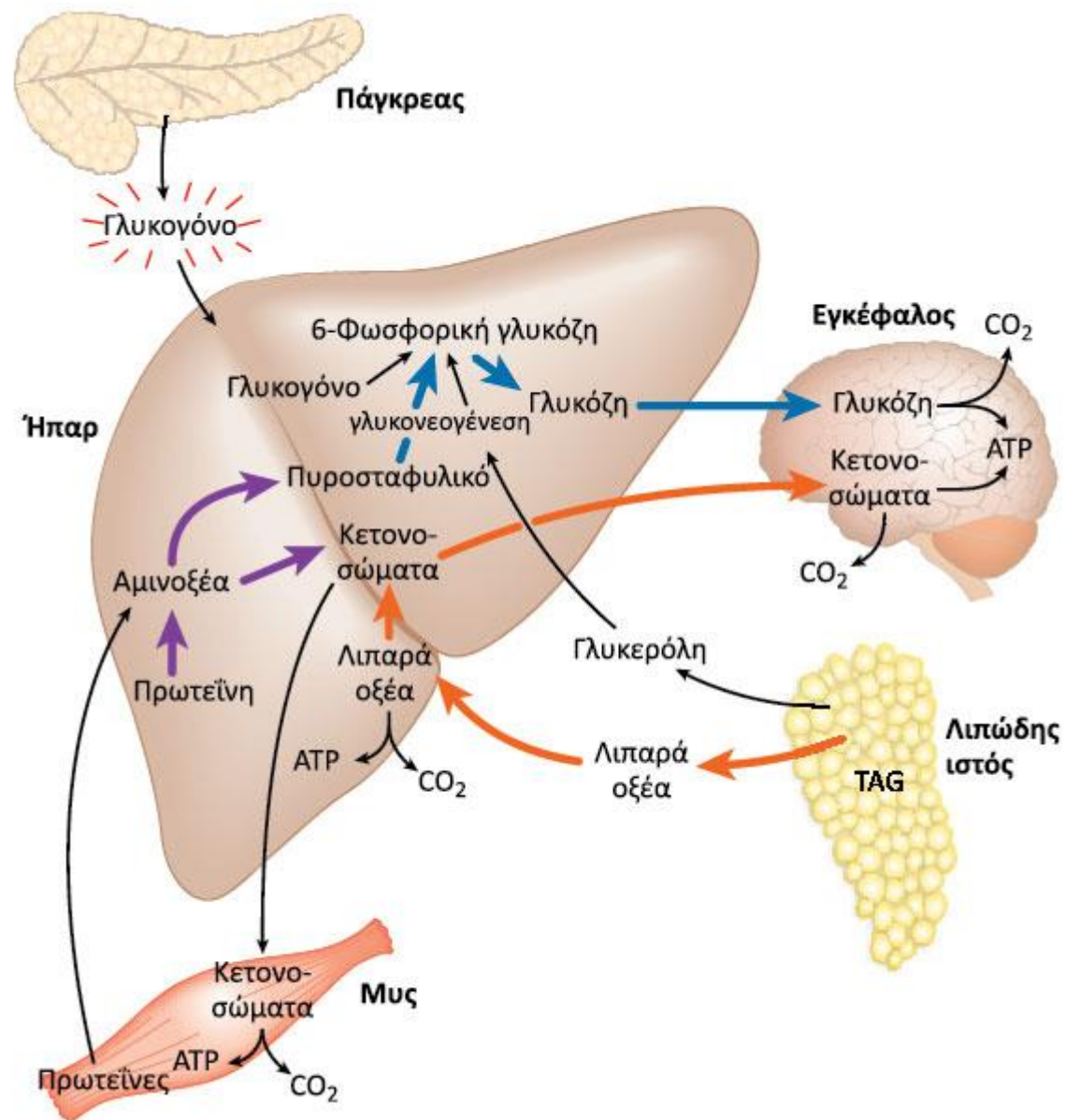


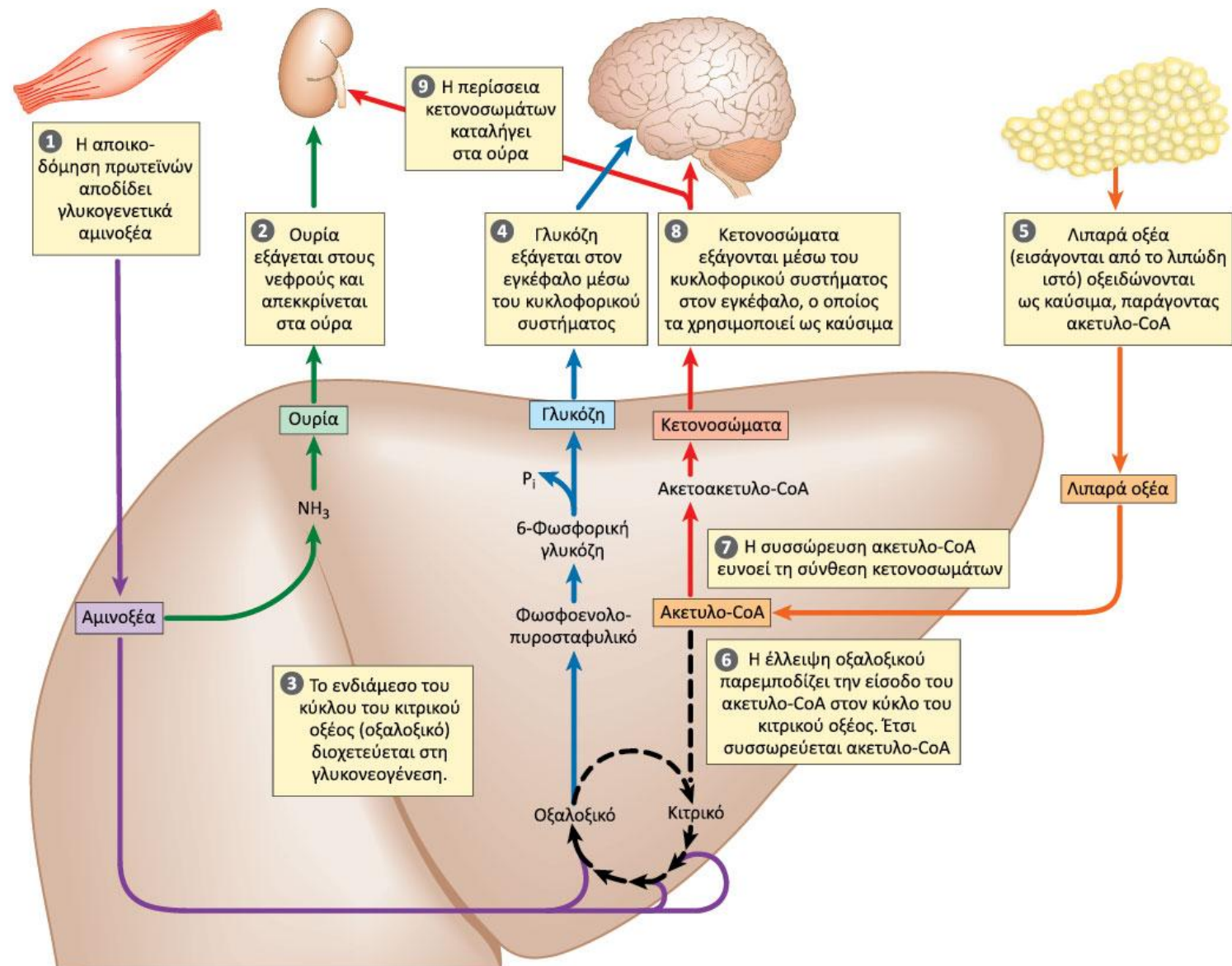
Τα πλεονάζοντα αμινοξέα μετατρέπονται σε πυροσταφυλικό και ακετυλο-CoA, τα οποία επίσης χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση των λιπιδίων. Τα λίπη της τροφής μετακινούνται από το έντερο ως χυλομικρά, μέσω του λεμφικού συστήματος, στο ήπαρ, τους μύς και τον λιπώδη ιστό.



Εικόνα 23-24 Η ρύθμιση της γλυκόζης μέσω της έκκρισης της ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β κύτταρα. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος είναι υψηλά, ο ενεργός μεταβολισμός της γλυκόζης στο β κύτταρο αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ATP, κλείνοντας τους διαύλους K^+ στην πλασματική μεμβράνη και προκαλώντας την εκπόλωση της. Σε απόκριση αυτής την εκπόλωσης της μεμβράνης, οι τασεοεξαρτώμενοι δίαυλοι Ca^{2+} ανοίγουν, επιτρέποντας έτσι στο Ca^{2+} να εισέλθει στο κύτταρο (το Ca^{2+} απελευθερώνεται επίσης από το ΕΔ, ως απόκριση στην αρχική αύξηση της $[Ca^{2+}]$ στο κυτταρόπλασμα). Η $[Ca^{2+}]$ του κυτταροπλάσματος είναι τώρα αρκετά υψηλή ώστε να πυροδοτήσει την απελευθέρωση της ινσουλίνης μέσω εξωκύτωσης. Οι αριθμημένες διεργασίες συζητώνται στο κείμενο.

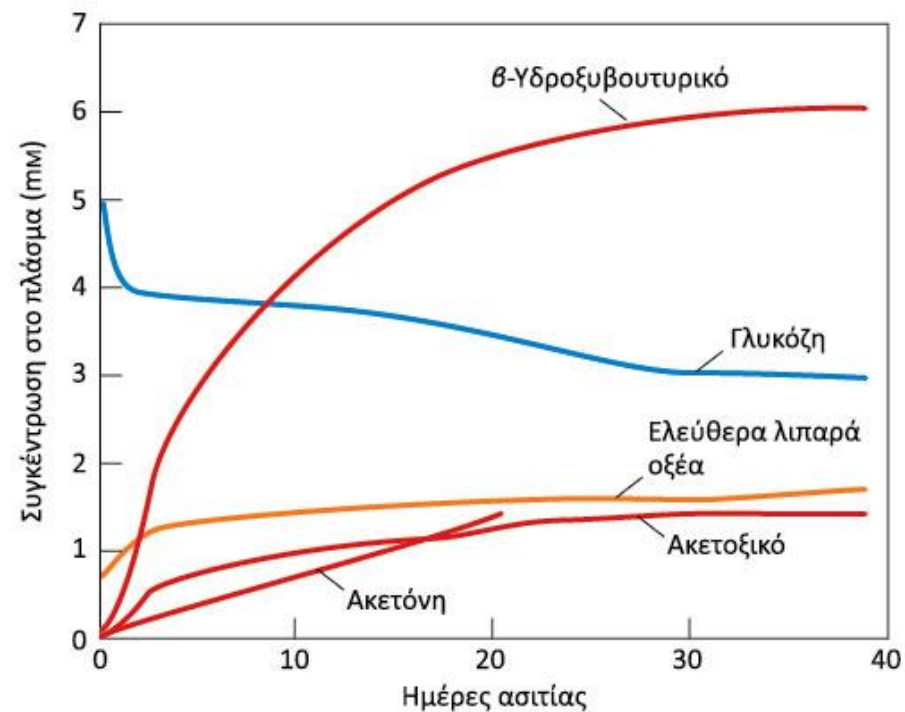
Εικόνα 23-26 Η κατάσταση νηστείας: το γλυκογενετικό ήπαρ. Μετά από λίγες ώρες χωρίς φαγητό, το ήπαρ γίνεται η κύρια πηγή γλυκόζης για τον εγκέφαλο. Το γλυκογόνο του ήπατος διασπάται σε 1-φωσφορική γλυκόζη η οποία μετατρέπεται πρώτα σε 6-φωσφορική γλυκόζη και έπειτα σ' ελεύθερη γλυκόζη, η οποία εκλύεται στην κυκλοφορία του αίματος. Αμινοξέα από τη διάσπαση πρωτεϊνών στο ήπαρ και στους μυς και γλυκερόλη από τη διάσπαση τριακυλογλυκερολών (TAGs) στον λιπώδη ιστό χρησιμοποιούνται για γλυκονεογένεση. Το ήπαρ χρησιμοποιεί ως κύριο καύσιμο τα λιπαρά οξέα. Το πλεονάζον ακετυλο-CoA μετατρέπεται σε κετονοσώματα που εξάγονται σε άλλους ιστούς όπου χρησιμοποιούνται ως καύσιμα. Ο εγκέφαλος βασίζεται ιδιαίτερα σε αυτό το καύσιμο σε συνθήκες ανεπάρκειας γλυκόζης (βλ. Εικόνα 23-19). Τα μπλε βέλη ακολουθούν την πορεία της γλυκόζης, τα πορτοκαλί βέλη την πορεία των λιπιδίων και τα μωβ βέλη την πορεία των αμινοξέων.





Εικόνα 23-27 Μεταβολισμός καυσίμων στο ήπαρ στη διάρκεια παρατεταμένης νηστείας ή κατά τον ανεξέλεγκτο σακχαρώδη διαβήτη. Τα αριθμημένα βήματα περιγράφονται στο κείμενο. Μετά την εξάντληση των αποθηκευμένων υδατανθράκων (γλυκογόνο), η γλυκονεογένεση στο ήπαρ γίνεται η κύρια πηγή γλυκόζης για τον εγκέφαλο (μπλε βέλη). Η NH_3 από την απαμίνωση των αμινοξέων μετατρέπεται σε ουρία και απεκκρίνεται (πράσινα βέλη). Τα γλυκογενετικά αμινοξέα από τη διά-

σπαση πρωτεϊνών (μωβ βέλη) παρέχουν υποστρώματα για γλυκονεογένεση και η παραγόμενη γλυκόζη εξάγεται στον εγκέφαλο. Λιπαρά οξέα από το λιπώδη ιστό εισάγονται στο ήπαρ και οξειδώνονται σε ακετυλο-CoA (πορτοκαλί βέλη). Το ακετυλο-CoA είναι το αρχικό υλικό για την παραγωγή των κετονοσωμάτων στο ήπαρ, τα οποία εξάγονται στον εγκέφαλο για να λειτοουργήσουν ως πηγή ενέργειας (κόκκινα βέλη). Η περίσσεια κετονοσωμάτων απεκκρίνεται στα ούρα.

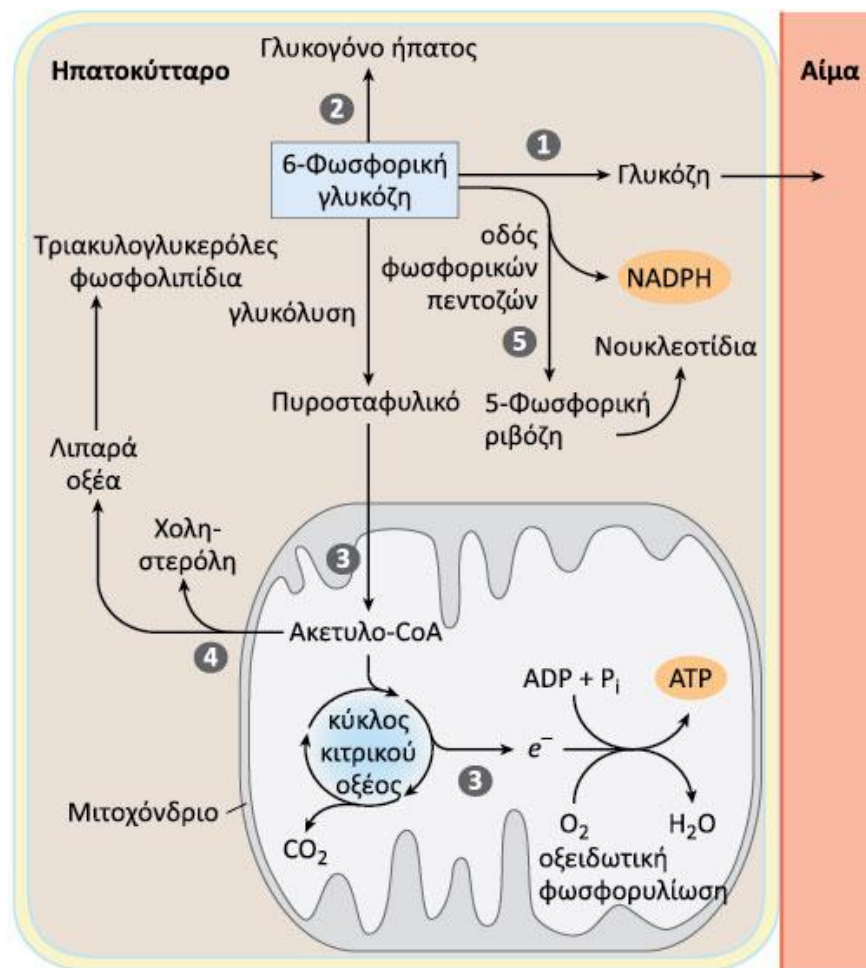


Εικόνα 23-28 Συγκέντρωση λιπαρών οξέων, γλυκόζης και κετονοσωμάτων στο πλάσμα στη διάρκεια ασιτίας έξι εβδομάδων. Παρά τη λειτουργία ορμονικών μηχανισμών για τη διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, τα επίπεδα της γλυκόζης αρχίζουν να μειώνονται μετά από δύο ημέρες ασιτίας (μπλε). Τα επίπεδα των κετονοσωμάτων, ενώ ήταν σχεδόν μη ανιχνεύσιμα πριν την ασιτία, αυξάνουν εντυπωσιακά, μετά από 2-4 ημέρες ασιτίας (κόκκινο), με το β-υδροξυβουτυρικό να είναι το κύριο συστατικό. Τα υδατοδιαλυτά κετονοσώματα, ακετοξικό και β-υδροξυβουτυρικό, λειτουργούν ως συμπλήρωμα πηγής ενέργειας, επιπλέον της γλυκόζης, για τον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια παρατεταμένης ασιτίας. Η ακετόνη, ένα ελάσσονος σημασίας κετονόσωμα, δε μεταβολίζεται αλλά απομακρύνεται μέσω της αναπνοής. Επίσης, συμβαίνει μια πολύ μικρότερη αύξηση στα λιπαρά οξέα του αίματος (πορτοκαλί), αυτή όμως δεν συνεισφέρει στον μεταβολισμό ενέργειας του εγκεφάλου επειδή τα λιπαρά οξέα δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. [Πηγή: G. F. Cahill, Jr., *Annu. Rev. Nutr.* 26:1, 2006, Fig. 2].



Εικόνα 23-30 Η ανεπαρκής παραγωγή λεπτίνης προκαλεί παχυσαρκία. Τα δύο αυτά συνομήλικα ποντίκια έχουν βλάβες στο γονίδιο *OB*. Το ποντίκι δεξιά υποβλήθηκε σε καθημερινές εγχύσεις με λεπτίνη και ζυγίζει 35 g. Το ποντίκι αριστερά, που δεν έλαβε λεπτίνη και ως αποτέλεσμα κατανάλωνε περισσότερη τροφή και ήταν λιγότερο δραστήριο, ζυγίζει 67 g. [Πηγή: The Rockefeller University/AP Photo].

ΣΤΟ ΗΠΑΡ ΕΚΦΡΑΖΕΤΑΙ Η ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ ΤΗΣ 6-ΦΩΣΦΟΡΟΓΛΥΚΟΖΗΣ

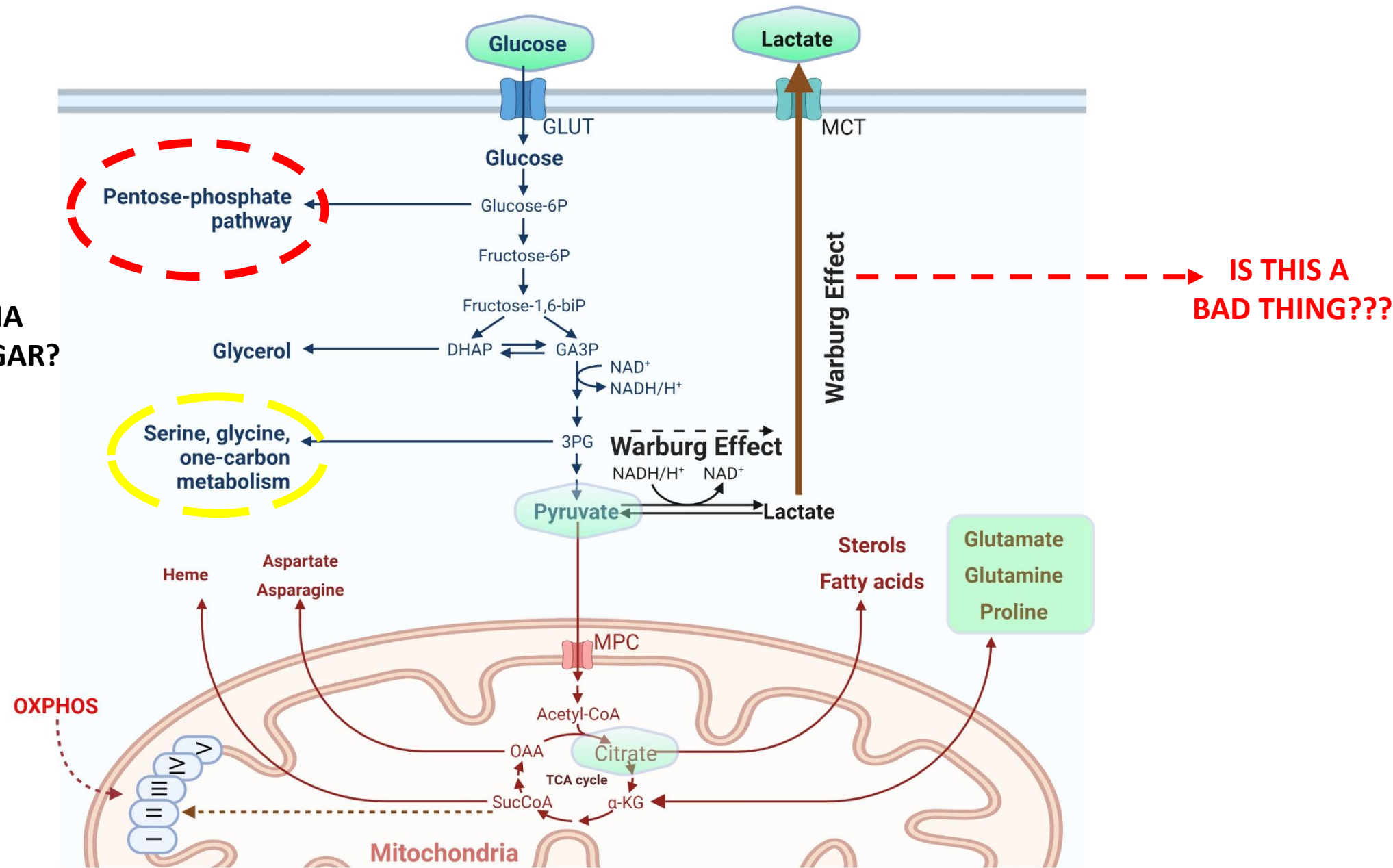


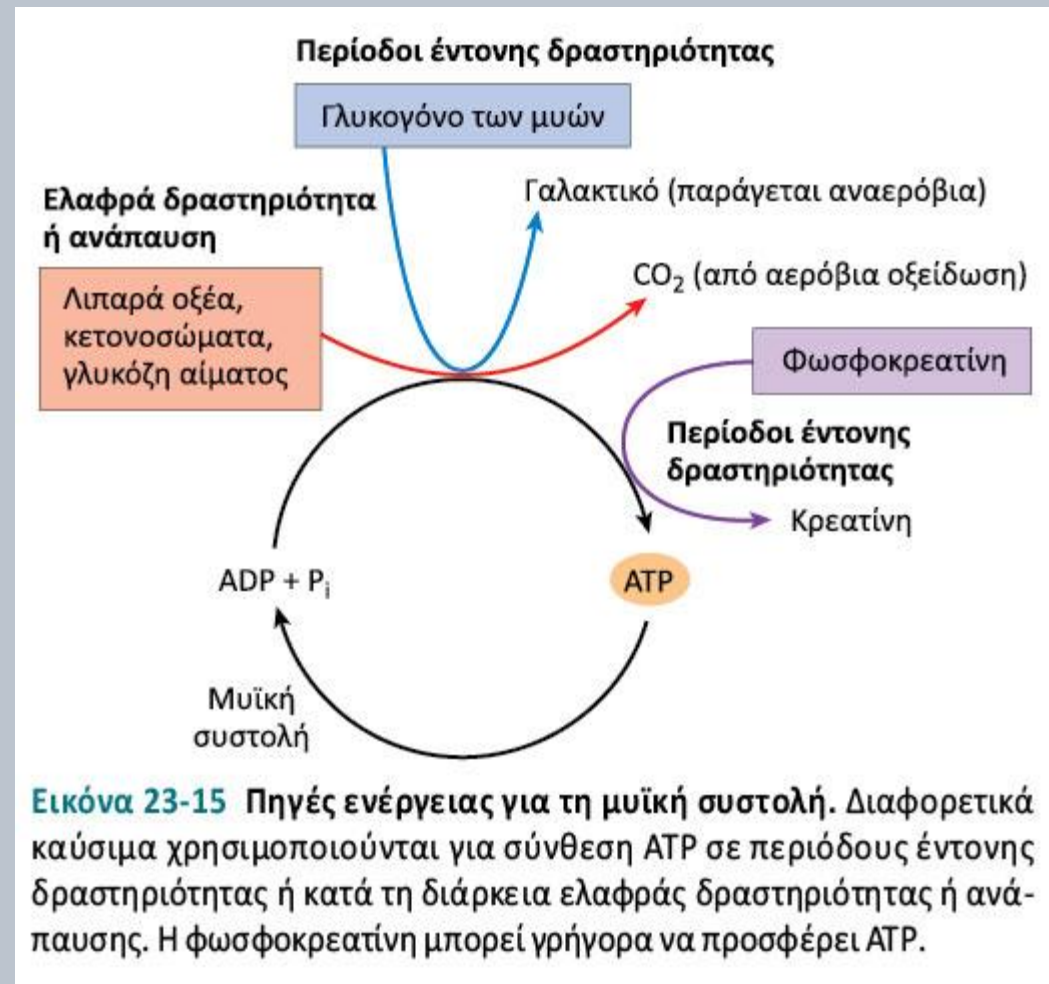
Εικόνα 23-10 Μεταβολικές οδοί για την 6-φωσφορική γλυκόζη στο ήπαρ. Εδώ όπως και στις Εικόνες 23-11 και 23-12, οι αναβολικές οδοί γενικά δείχνονται με βέλη που οδηγούν προς το πάνω, οι καταβολικές οδοί με βέλη που οδηγούν προς το κάτω και η κατανομή προς άλλα όργανα με οριζόντια βέλη. Οι αριθμημένες διεργασίες σε κάθε εικόνα περιγράφονται στο κείμενο.

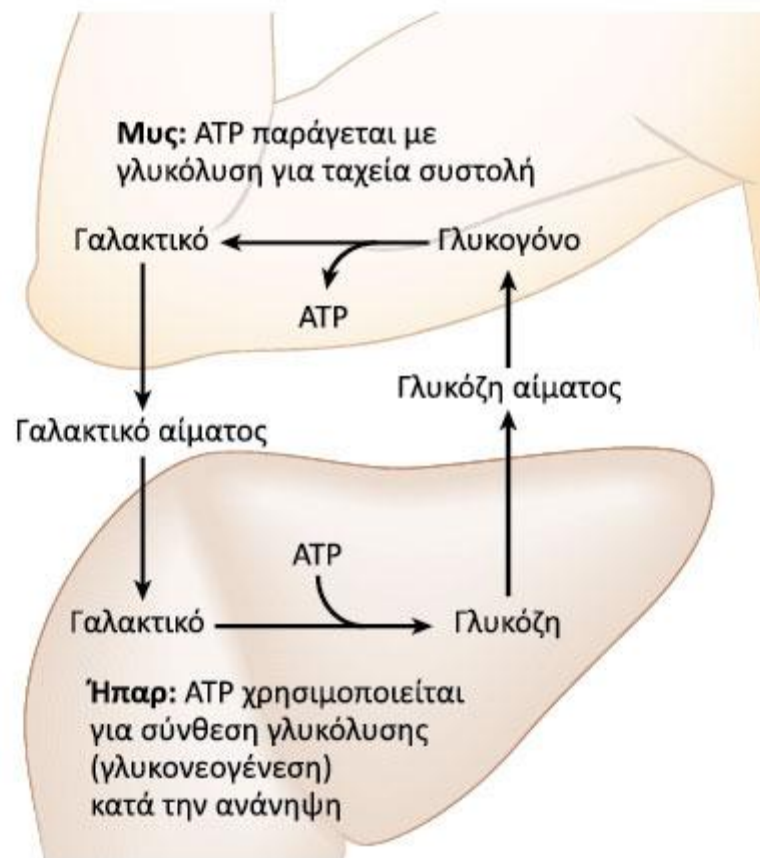
- Η ΑΠΟΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΣΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΕΠΙΤΡΕΠΕΙ ΤΗΝ ΕΞΟΔΟ ΤΗΣ ΑΠΟ ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΤΗΣ ΣΤΟ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ

ΒΑΣΙΚΟ ΓΡΑΦΗΜΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ. ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ?

DO MITOCHONDRIA
ACTUALLY BURN SUGAR?







Εικόνα 23-17 Μεταβολική συνεργασία μεταξύ των σκελετικών μυών και του ήπατος: ο κύκλος Cori. Σε περιόδους έντονης δραστηριότητας οι μύες χρησιμοποιούν ως πηγή ενέργειας το γλυκογόνο, παράγοντας γαλακτικό μέσω της γλυκόλυσης. Κατά την ανάκαμψη, ένα μέρος αυτού του γαλακτικού μεταφέρεται στο ήπαρ και μετατρέπεται σε γλυκόζη μέσω της γλυκονεογένεσης. Η γλυκόζη απελευθερώνεται στο αίμα και μεταφέρεται στους μυς όπου χρησιμοποιείται για ν' αναπληρώσει τ' αποθέματα του γλυκογόνου των μυών. Η συνολική οδός (γλυκόζη → γαλακτικό → γλυκόζη) συνιστά τον κύκλο του Cori.

Νηστεία

Κετονοσώματα

**Φυσιολογική
δίαιτα**

Γλυκόζη

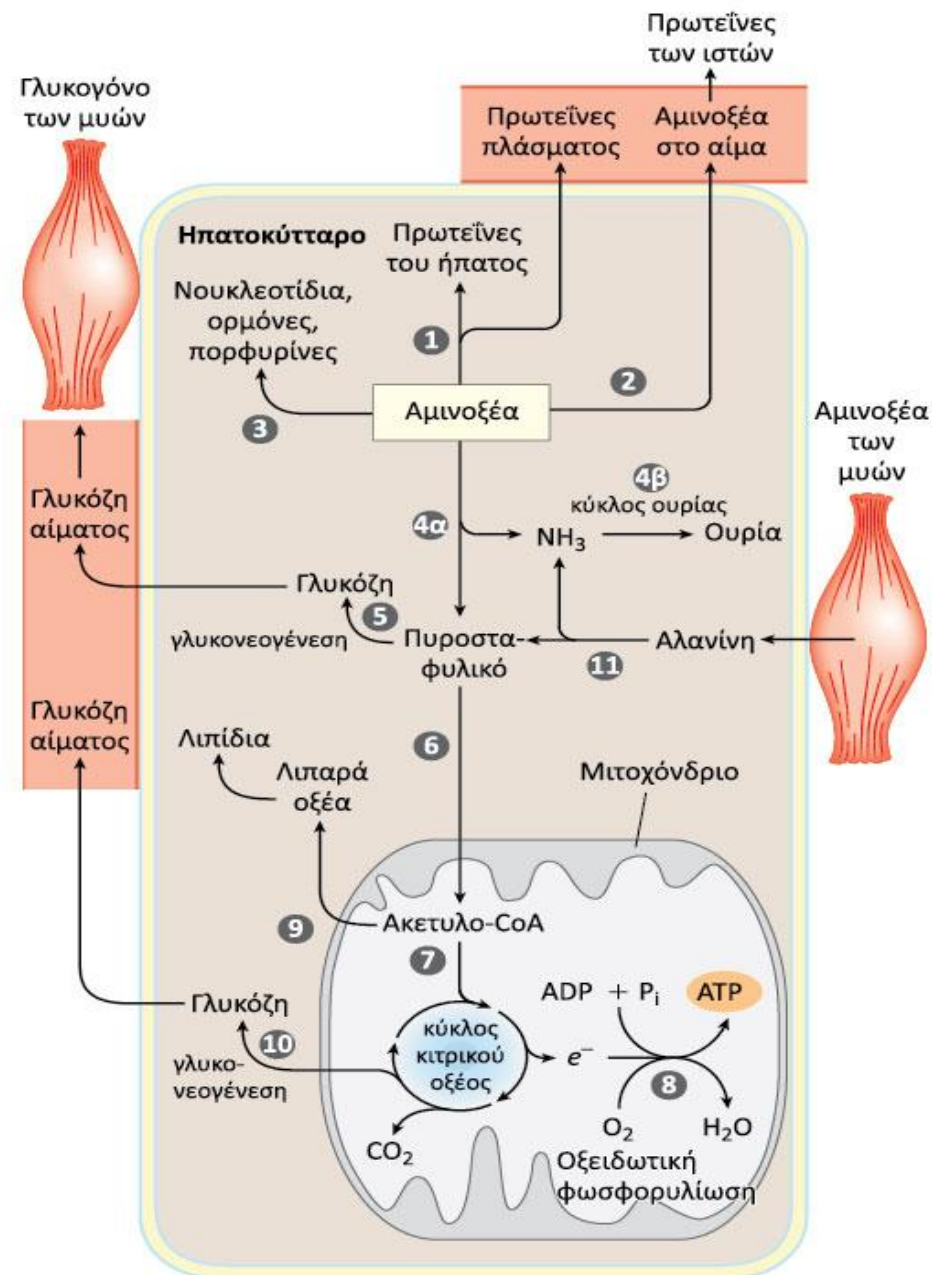
CO₂ από αερόβια
οξείδωση

ADP + P_i

ATP

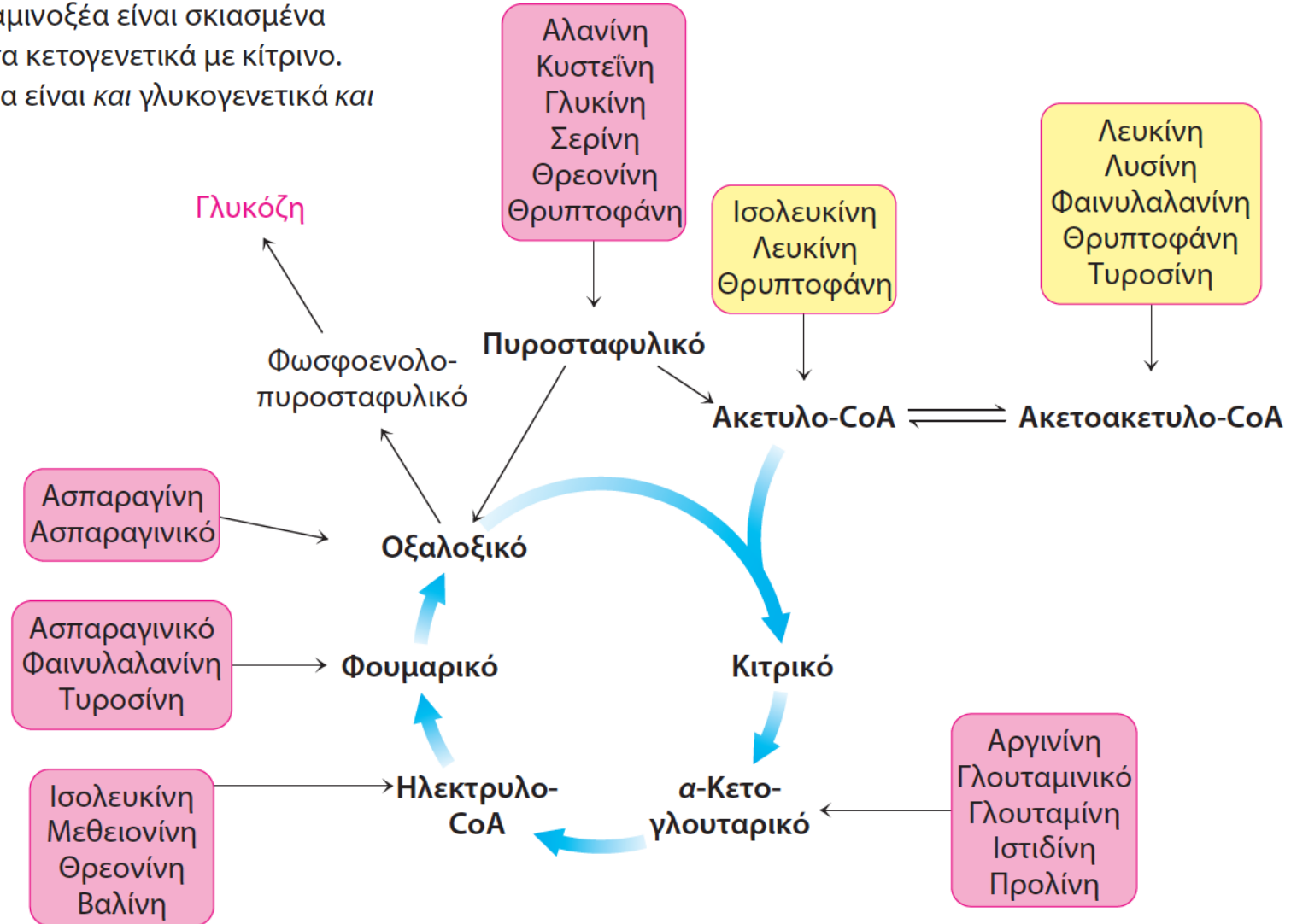
Ηλεκτρογόνος μεταφορά
από την Na⁺K⁺ ATPάση

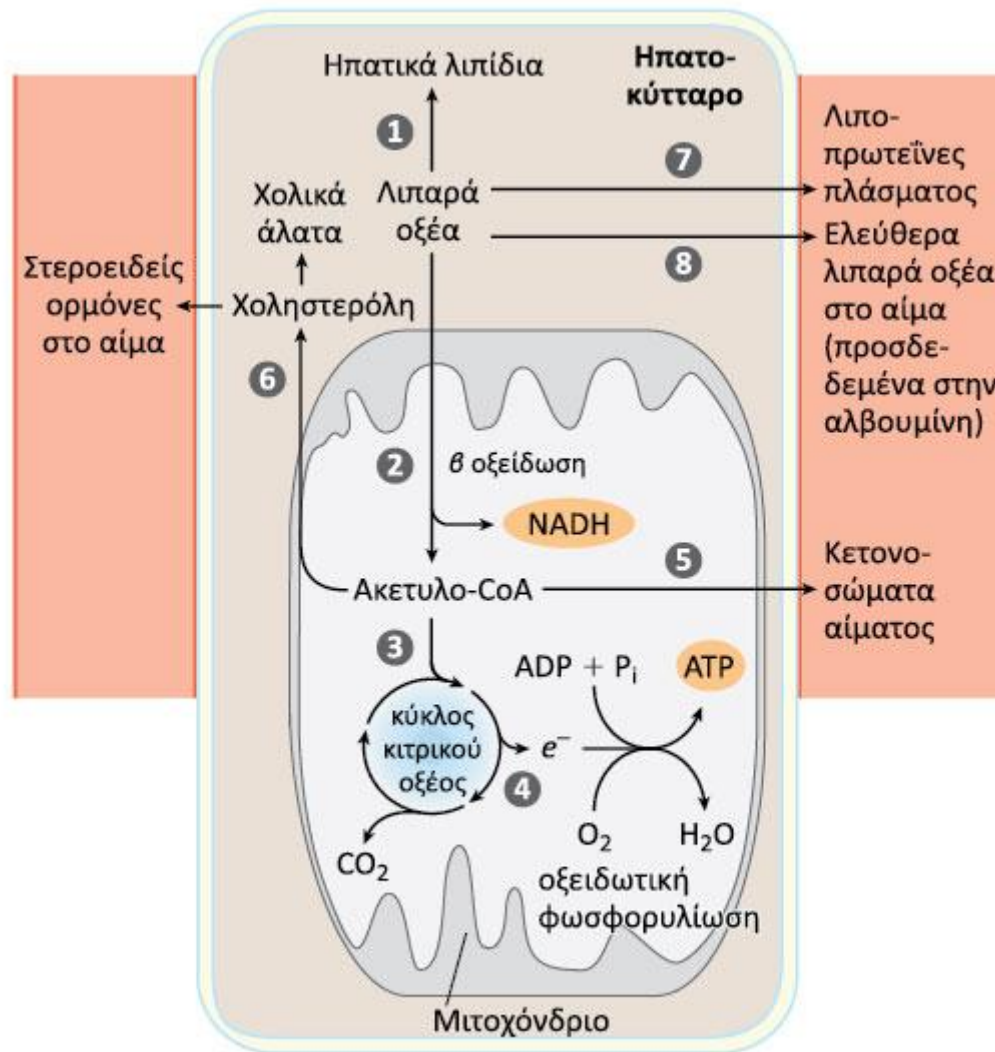
Εικόνα 23-19 Τα καύσιμα που προμηθεύουν ATP στον εγκέφαλο. Οι πηγές ενέργειας του εγκεφάλου ποικίλλουν ανάλογα με τη διατροφική κατάσταση. Το κετονόσωμα που χρησιμοποιείται από τον εγκέφαλο στη διάρκεια της αστίας είναι το β-υδροξυβουτυρικό. Η ηλεκτρογόνος μεταφορά από την Na⁺-K⁺ ATPάση διατηρεί το διαμεμβρανικό δυναμικό που είναι απαραίτητο για τη μεταφορά των πληροφοριών μεταξύ των νευρώνων.



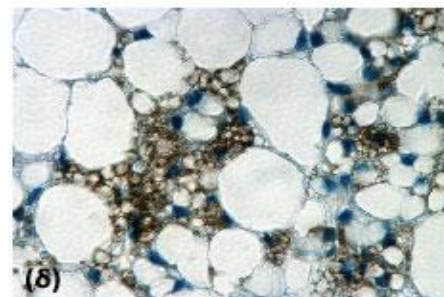
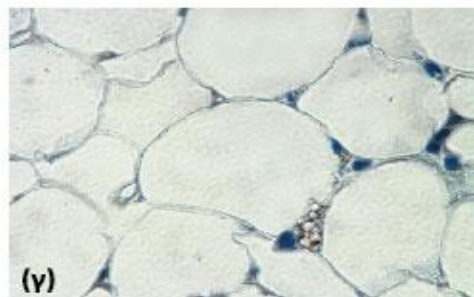
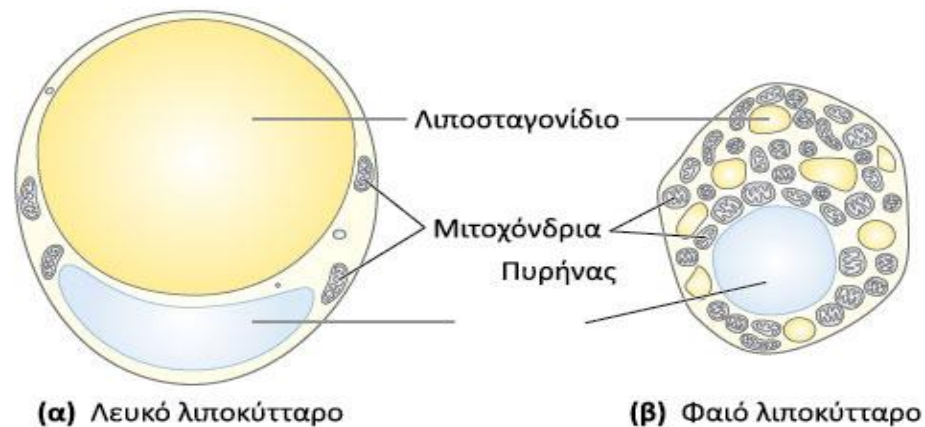
Εικόνα 23-11 Μεταβολισμός αμινοξέων στο ήπαρ.

Εικόνα 23.22 Μεταβολικά προϊόντα του ανθρακικού σκελετού των αμινοξέων. Τα γλυκογενετικά αμινοξέα είναι σκιασμένα με κόκκινο και τα κετογενετικά με κίτρινο. Μερικά αμινοξέα είναι και γλυκογενετικά και κετογενετικά.

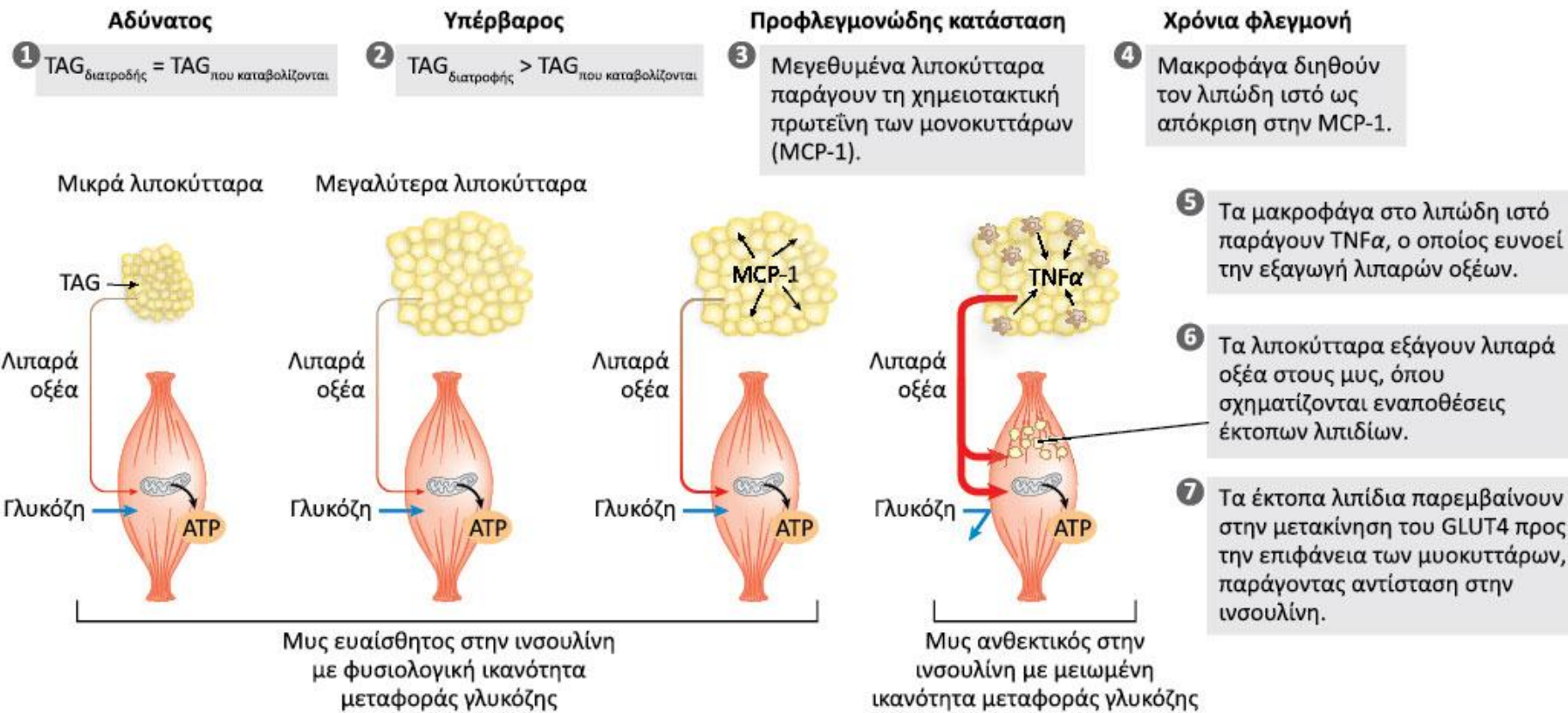




Εικόνα 23-12 Μεταβολισμός λιπαρών οξέων στο ήπαρ.

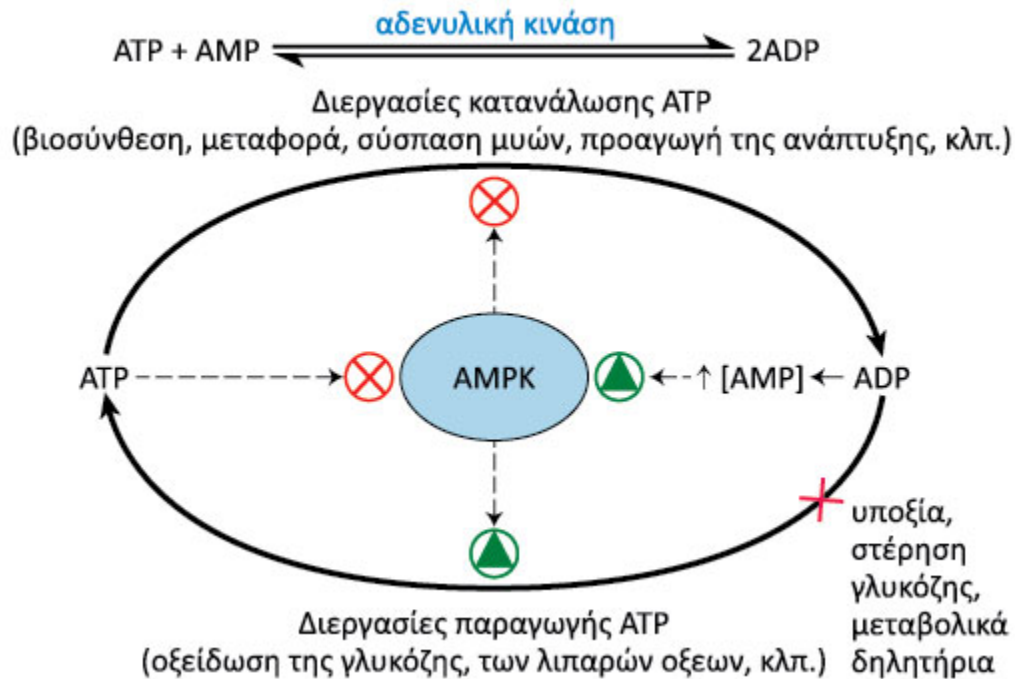


Εικόνα 23-13 Λευκός και φαιός λιπώδης ιστός. Σχηματικές απεικονίσεις τυπικών λιποκυττάρων ποντικού από (α) λευκό λιπώδη ιστό (ΛΛΙ) και (β) φαιόλιπώδη ιστό (ΦΛΙ). Τα λευκά λιποκύτταρα είναι μεγαλύτερα και περιέχουν ένα μόνο τεράστιο λιποσταγονίδιο, το οποίο πιέζει τα μιτοχόνδρια και τον πυρήνα προς την κυτταρική μεμβράνη. Στα φαιά λιποκύτταρα, τα μιτοχόνδρια είναι πολύ πιο εμφανή, ο πυρήνας βρίσκεται κοντά στο κέντρο του κυττάρου και υπάρχουν πολλά μικρά λιποσταγονίδια. Στο κάτω μέρος της εικόνας φαίνονται μικρογραφίες φωτεινού πεδίου (γ) λιποκυττάρων στο ΛΛΙ, χρωματισμένα ώστε να φαίνεται ο πυρήνας και (δ) μιας περιοχής με ανάμικτα λευκά και φαιά λιποκύτταρα, χρωματισμένα με αντίσωμα ειδικό για την UCP1. [Πηγή: (γ, δ) Ευγενική προσφορά του Dr. Patrick Seale].

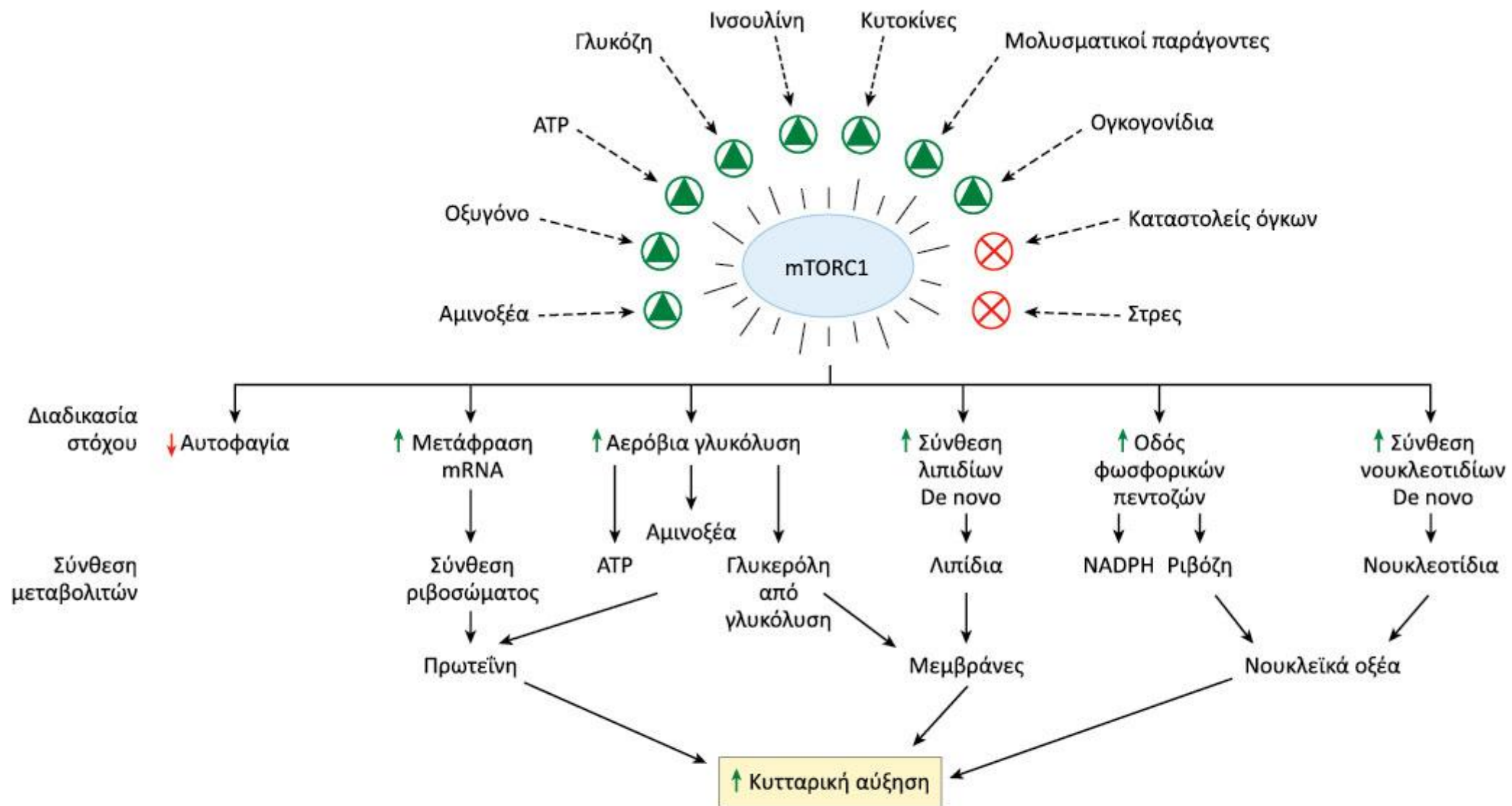


Εικόνα 23-42 Η υπερφόρτωση των λιποκυττάρων με τριακυλογλυκερόλες πυροδοτεί φλεγμονή στο λιπώδη ιστό και έκτοπη εναπόθεση λιπιδίων και αντίσταση στην ινσουλίνη στους μυς. Σε ένα άτομο με φυσιολογική σωματική μάζα, η πρόσληψη TAG από τη τροφή εξισορροπείται από την οξείδωση των TAG για ενέργεια. Σε υπέρβαρα άτομα, η πλεονάζουσα θερμιδική πρόσληψη έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους των λιποκυττάρων, τον κορεσμό τους με TAG και την ανικανότητα τους να αποθηκεύσουν περισσότερες. Τα μεγάλα μεγέθους λιποκύτταρα εκκρίνουν MCP-1 (χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 των μονοκυττάρων), ελκύνοντας μακροφάγα. Τα μακροφάγα διηθούν τον λιπώδη ιστό και παράγουν TNFα (παράγοντας νέκρωσης των όγκων α), ο οποίος πυροδοτεί τη διάσπαση λιπιδίων και την απελευθέρωση των λιπαρών οξέων στο αίμα. Τα λιπαρά οξέα εισέρχονται στα μυοκύτταρα, όπου συσ-

σωρεύονται σε μικρά λιποσταγονίδια. Αυτή η έκτοπη λιπιδική αποθήκευση στους μυς προκαλεί με κάποιο τρόπο αντίσταση στην ινσουλίνη, ίσως μέσω πυροδότησης των πρωτεϊνικών κινασών που ενεργοποιούνται από τα λιπίδια και απενεργοποιούν κάποιο στοιχείο στη σηματοδοτική οδό της ινσουλίνης. Οι μεταφορείς της γλυκόζης GLUT4 φεύγουν από την επιφάνεια του μυοκυττάρου, εμποδίζοντας την είσοδο της γλυκόζης στον μυ. Το μυοκύτταρο έτσι γίνεται πλέον ανθεκτικό στην ινσουλίνη. Καθώς δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει τη γλυκόζη του αίματος ως καύσιμο, κινητοποιούνται τα λιπαρά οξέα από τον λιπώδη ιστό και γίνονται το κύριο καύσιμο. Η αυξημένη ροή λιπαρών οξέων προς τον μυ οδηγεί σε επιπλέον εναπόθεση έκτοπων λιπιδίων. Σε μερικά άτομα, η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί στην ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. [Πηγή: A. Guilherme et al., *Mol. Cell Biol.* 9:367, 2008, Fig. 1].



Εικόνα 23-33 Ο ρόλος της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από το AMP (AMPK) στη διατήρηση της ομοιοστασίας ενέργειας. Η ADP που παράγεται από βιοσυνθετικές αντιδράσεις μετατρέπεται σε ATP και AMP από την αδενυλική κινάση. Το AMP ενεργοποιεί την AMPK, η οποία ρυθμίζει αντίστροφα τις οδούς κατανάλωσης και παραγωγής ATP φωσφορυλιώνοντας βασικά ένζυμα (βλ. Εικόνα 23-34). Συνθήκες ή παράγοντες που αναστέλλουν την παραγωγή ATP μέσω καταβολικών αντιδράσεων (όπως η υποξία, η έλλειψη γλυκόζης, ή τα μεταβολικά δηλητήρια) αυξάνουν την συγκέντρωση AMP, ενεργοποιούν την AMPK και διεγείρουν τον καταβολισμό. Λειτουργίες των κυττάρων ή του οργανισμού που καταναλώνουν ATP (μυϊκή σύσπαση, ανάπτυξη) αυξάνουν την συγκέντρωση AMP και διεγείρουν τις καταβολικές αντιδράσεις ώστε να αναπληρωθεί το ATP. Όταν η συγκέντρωση ATP είναι υψηλή, η ATP εμποδίζει την πρόσδεση του AMP στην AMPK, μειώνοντας έτσι τη δραστηριότητα της AMPK και επιβραδύνοντας τον καταβολισμό.



Εικόνα 23-36 Σύνοψη των σημάτων ενεργοποίησης του mTORC1 και των κυτταρικών διεργασιών που διεγείρει το ενεργό mTORC1. Η πρωτεϊνική κινάση Ser/Thr του mTORC1 ενεργοποιείται από την G πρωτεΐνη Rheb, αντανakλώντας την ενοποίηση πολλών σημάτων που υποδεικνύουν ότι το κύτταρο είναι έτοιμο για αύξηση. Φωσφορυλιώνοντας βασικές πρωτεΐνες-στόχους, το mTORC1 ενεργοποιεί την παραγωγή ενέργειας (ATP και NADPH) για τη βιοσύνθεση και διεγείρει τη σύνθεση πρωτεϊνών και λιπιδίων, επιτρέποντας την κυτταρική αύξηση και πολλαπλασιασμό.