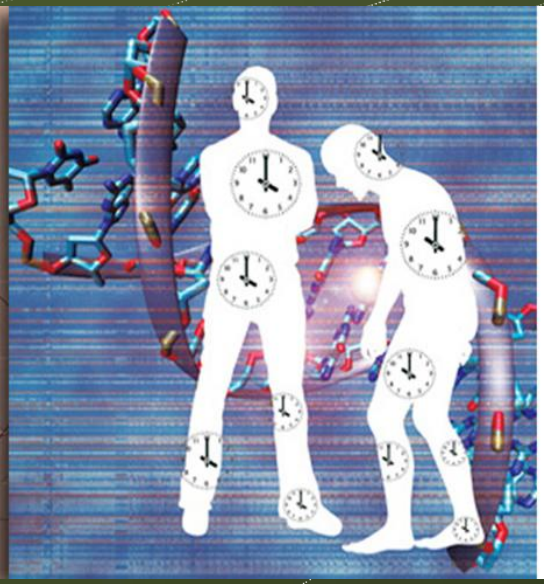
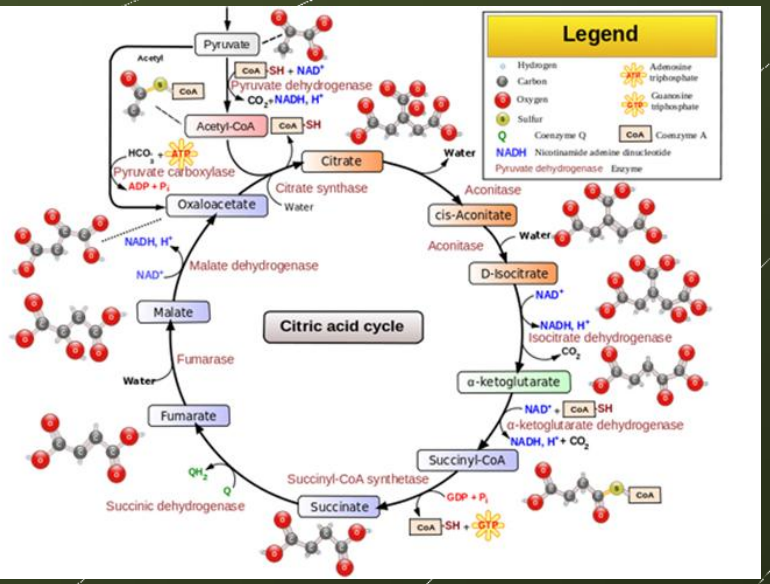
Εισαγωγή στον κυτταρικό μεταβολισμό







Παναγιώτης Σαράντης

Βιολόγος, MSc, PhD

Περιεχόμενα διάλεξης

- ✓ Ορισμός και αρχές του μεταβολισμού των κυττάρων
- ✓ Φάσεις του μεταβολισμού
- ✓ Μεταβολικά καύσιμα
- ✓ Τύποι μεταβολισμού (αερόβιος, αναερόβιος)
- ✓ Κύριες λειτουργίες μεταβολικών ιστών/οργάνων
- ✓ Ρύθμιση μεταβολικών οδών

Εισαγωγή στο μεταβολισμό

Τα ζωντανά κύτταρα εκτελούν συνεχώς εργασίες. Απαιτούν ενέργεια για:

-να διατηρούν τις ιδιαίτερα οργανωμένες δομές τους

- να συνθέτουν κυτταρικά συστατικά

-να μεταφέρουν μικρά μόρια και ιόντα μέσω των μεμβρανών

-να παράγουν ηλεκτρικά ρεύματα

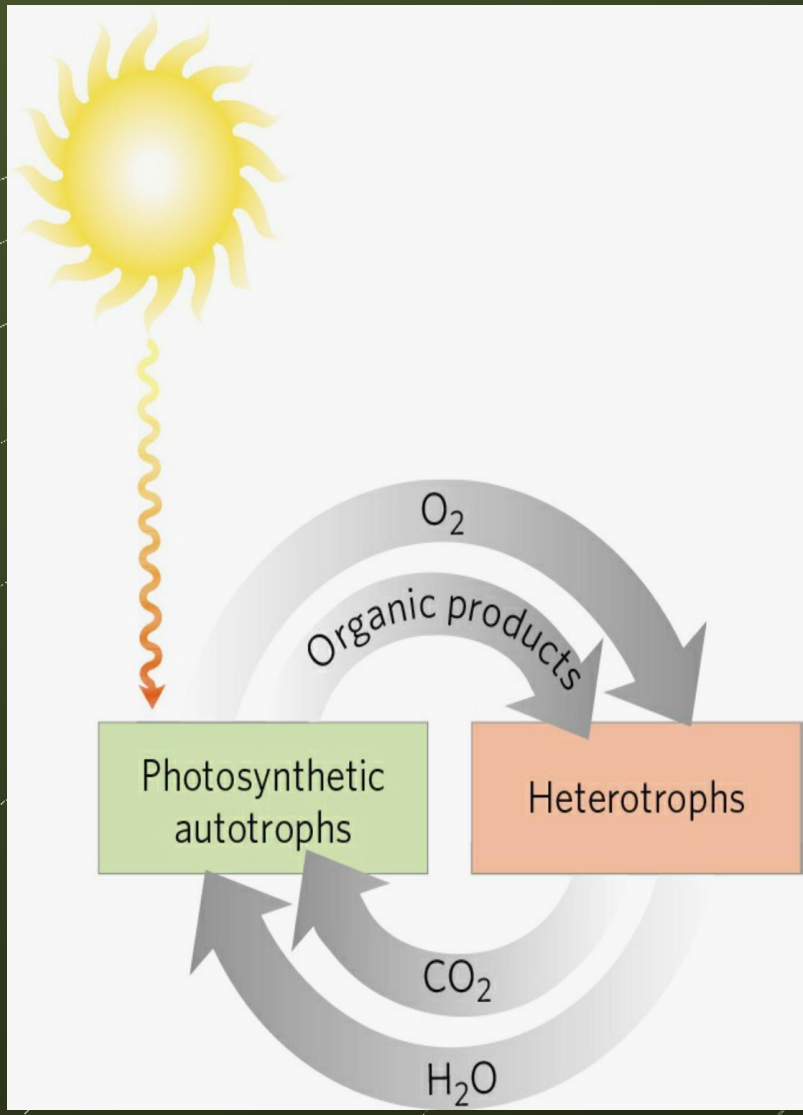
Οι ζωντανοί οργανισμοί χρησιμοποιούν μεγάλο αριθμό χημικών αντιδράσεων που βασίζονται σε συνεχή κύκλο άνθρακα, οξυγόνου και αζώτου

Κύκλος διοξειδίου του άνθρακα και οξυγόνου μεταξύ των αυτότροφων και ετερότροφων στη βιόσφαιρα

Με βάση τη χημική μορφή με την οποία οι ζωντανοί οργανισμοί λαμβάνουν άνθρακα από το περιβάλλον, χωρίζονται σε δύο μεγάλες ομάδες:

Τα αυτότροφα (όπως τα φωτοσυνθετικά βακτήρια, τα πράσινα φύκια και τα αγγειακά φυτά) μπορούν να χρησιμοποιήσουν το διοξείδιο του άνθρακα από την ατμόσφαιρα ως μοναδική πηγή άνθρακα, για να κατασκευάσουν όλα τα βιομόριά τους

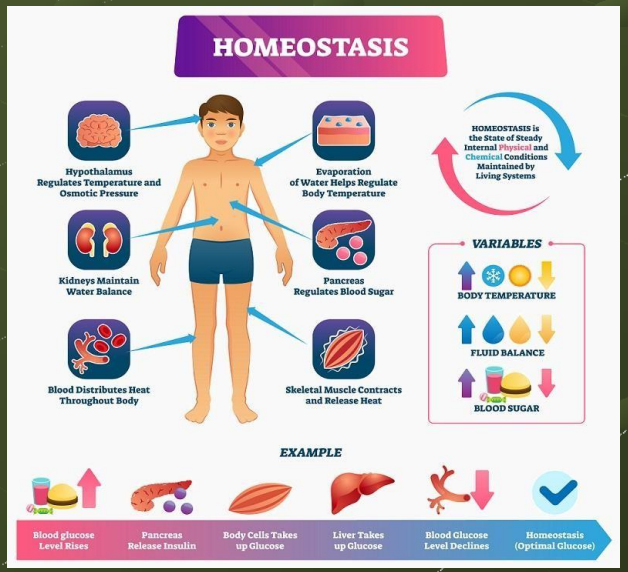
Τα ετερότροφα δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν ατμοσφαιρικό διοξείδιο του άνθρακα και πρέπει να λαμβάνουν άνθρακα από το περιβάλλον τους με τη μορφή σχετικά πολύπλοκων οργανικών μορίων όπως η γλυκόζη.

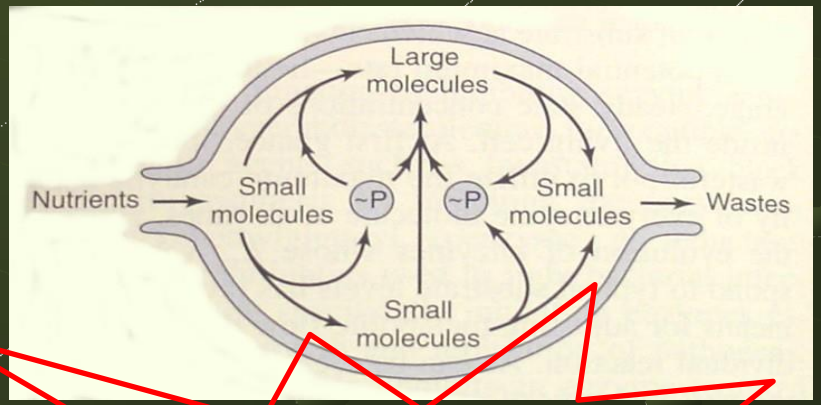


Μεταβολική ομοιόσταση

Η ομοιόσταση είναι η κατάσταση σταθερών εσωτερικών, φυσικών και χημικών συνθηκών που διατηρούνται από τα ζωντανά συστήματα. Η ικανότητα της εσωτερικής κατάστασης του σώματος να παραμένει σχετικά σταθερή παρά τις αλλαγές στο εξωτερικό περιβάλλον.

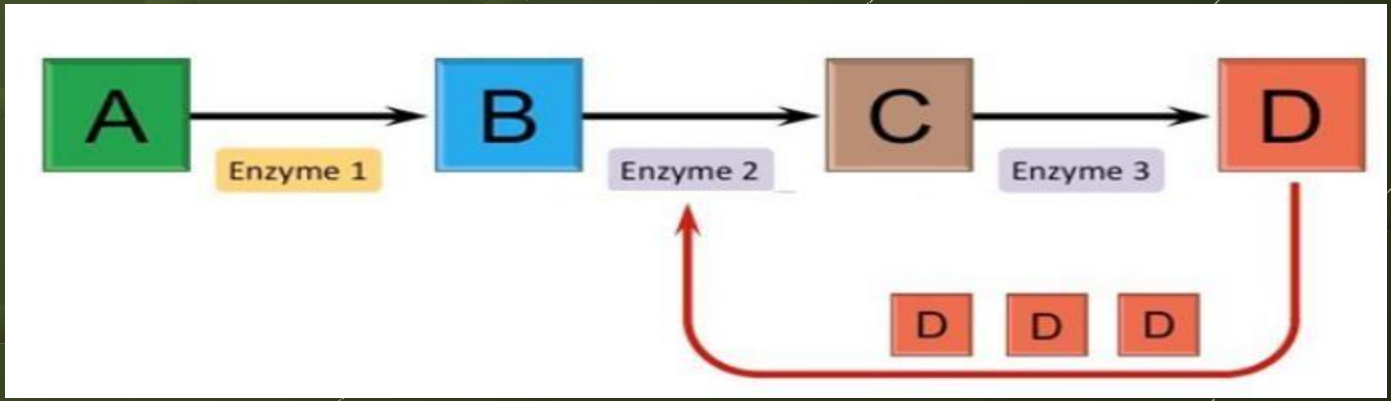
Οι ζωντανοί οργανισμοί απαιτούν συνεχή εισροή ενέργειας για την ύπαρξή τους. Ως αποτέλεσμα, η ζωή όπως την ξέρουμε βασίζεται σε μεταβολικές διεργασίες που εξάγουν ενέργεια από το περιβάλλον και την καθιστούν διαθέσιμη για την υποστήριξη της ζωής (ενεργειακός μεταβολισμός).





Η αποτυχία των ομοιοστατικών μηχανισμών βρίσκεται συχνά στη ρίζα της ανθρώπινης ασθένειας

Ορισμός: Το άθροισμα όλων των χημικών μετασχηματισμών που συμβαίνουν σε ένα κύτταρο ή έναν οργανισμό
Απαιτεί τη συντονισμένη δραστηριότητα πολλαπλών πολυενζυμικών συστημάτων – μεταβολικών οδών
Σε κάθε βήμα μιας μεταβολικής οδού, συμβαίνει μια συγκεκριμένη χημική αλλαγή (προσθήκη/αφαίρεση ατόμου ή χημικής ομάδας)
Το πρόδρομο μόριο μετατρέπεται σε ενδιάμεσο προϊόν μιας σειράς μεταβολικών ενδιάμεσων ενώσεων, των μεταβολιτών



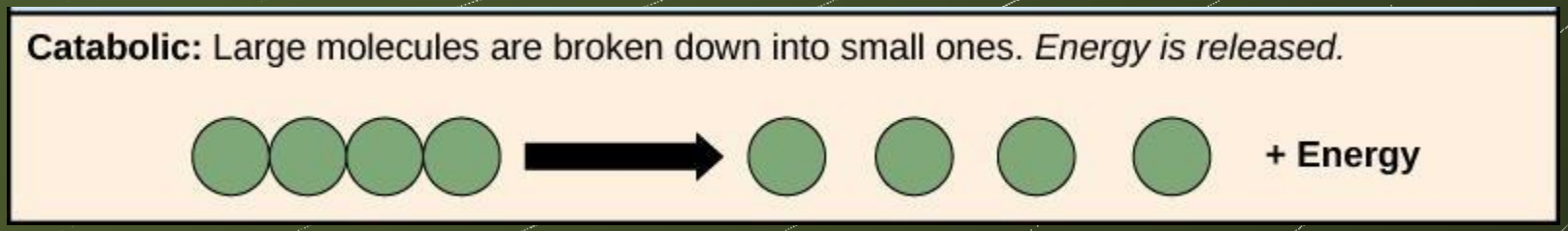
Ο ρόλος του μεταβολισμού

Ο μεταβολισμός είναι μια εξαιρετικά συντονισμένη κυτταρική δραστηριότητα στην οποία πολλά πολυενζυμικά συστήματα (μεταβολικές οδοί) συνεργάζονται για:

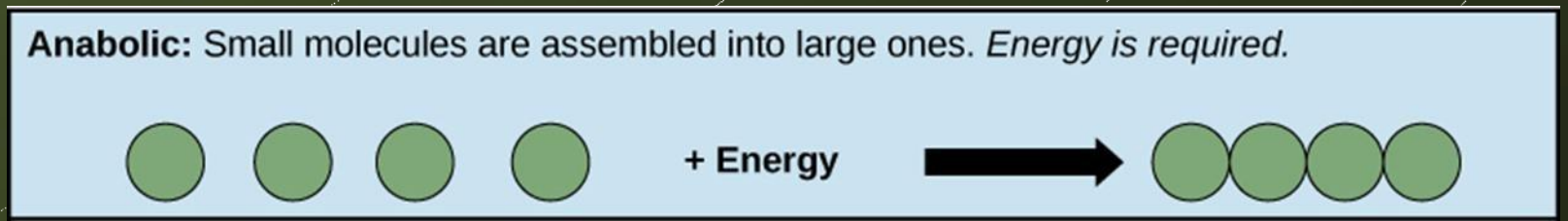
- ✓ απόκτηση χημικής ενέργειας με τη δέσμευση ηλιακής ενέργειας ή την υποβάθμιση θρεπτικών ουσιών πλούσιων σε ενέργεια από το περιβάλλον
- ✓ μετατρέπουν τα θρεπτικά μόρια στα χαρακτηριστικά μόρια του ίδιου του κυττάρου, συμπεριλαμβανομένων των προδρόμων μακρομορίων.
- ✓ πολυμερισμό μονομερών πρόδρομων ουσιών σε μακρομόρια: πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα και πολυσακχαρίτες.
- ✓ συνθέτουν και αποικοδομούν βιομόρια που απαιτούνται για εξειδικευμένες κυτταρικές λειτουργίες, όπως λιπίδια μεμβράνης, ενδοκυτταρικούς αγγελιοφόρους και χρωστικές ουσίες.

Φάσεις μεταβολισμού

Καταβολισμός: μετατροπή μορίων οργανικών τροφίμων (υδατάνθρακες, λίπη, πρωτεΐνες) σε μικρότερα απλούστερα προϊόντα (π.χ. γαλακτικό οξύ, CO2, NH3)
Έκλυση χημικής ενέργειας (ATP, NADPH, FADH2)

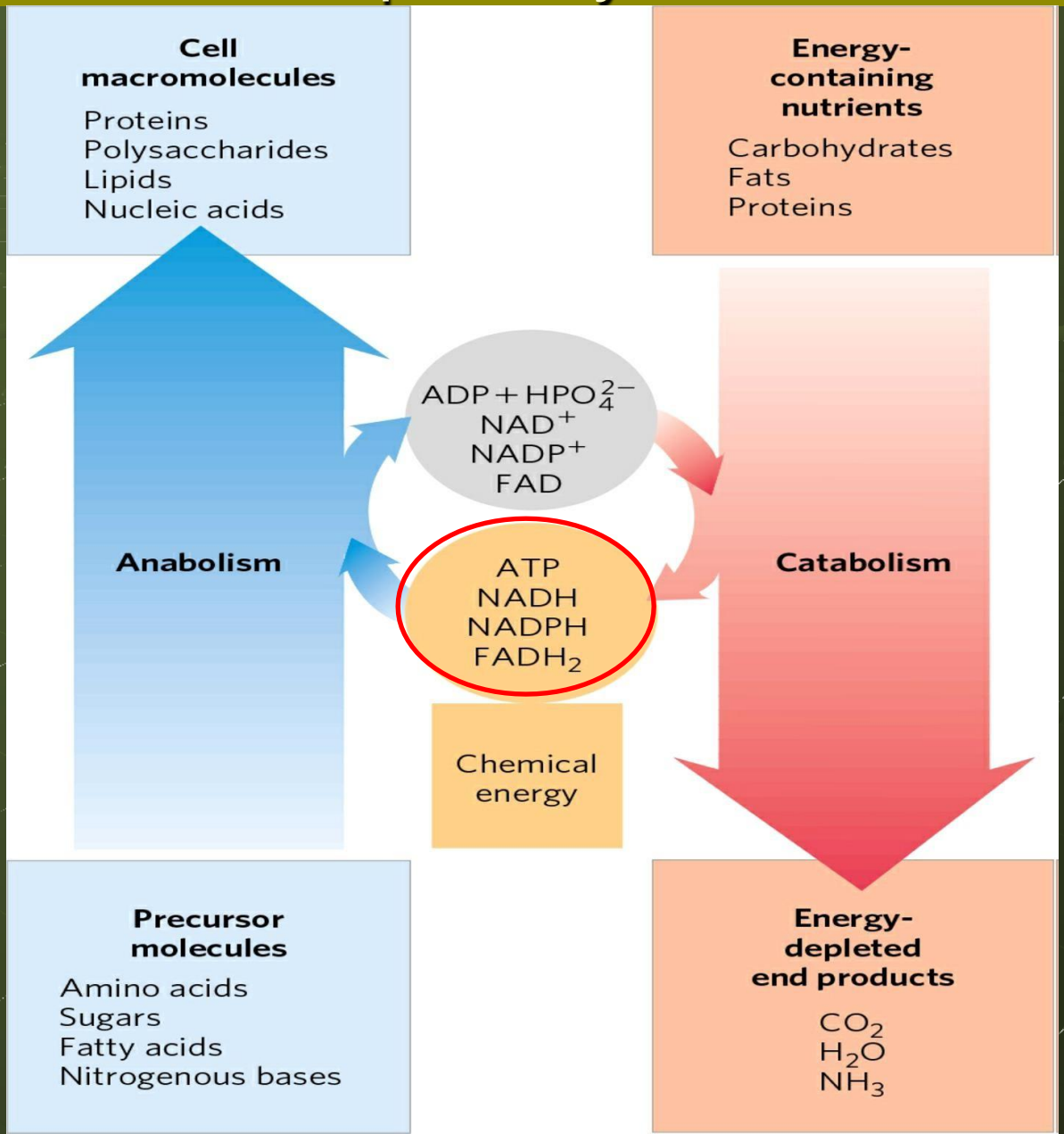


Αναβολισμός: βιοσύνθεση μεγάλων και πολύπλοκων μορίων (λιπίδια, πολυσακχαρίτες, πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα) από μικρά, απλά πρόδρομα μόρια
Απαιτούμενη εισροή ενέργειας (από μεταφορά φωσφορικών ομάδων και αναγωγή, NADPH)



Energy relationships between catabolic and anabolic pathways

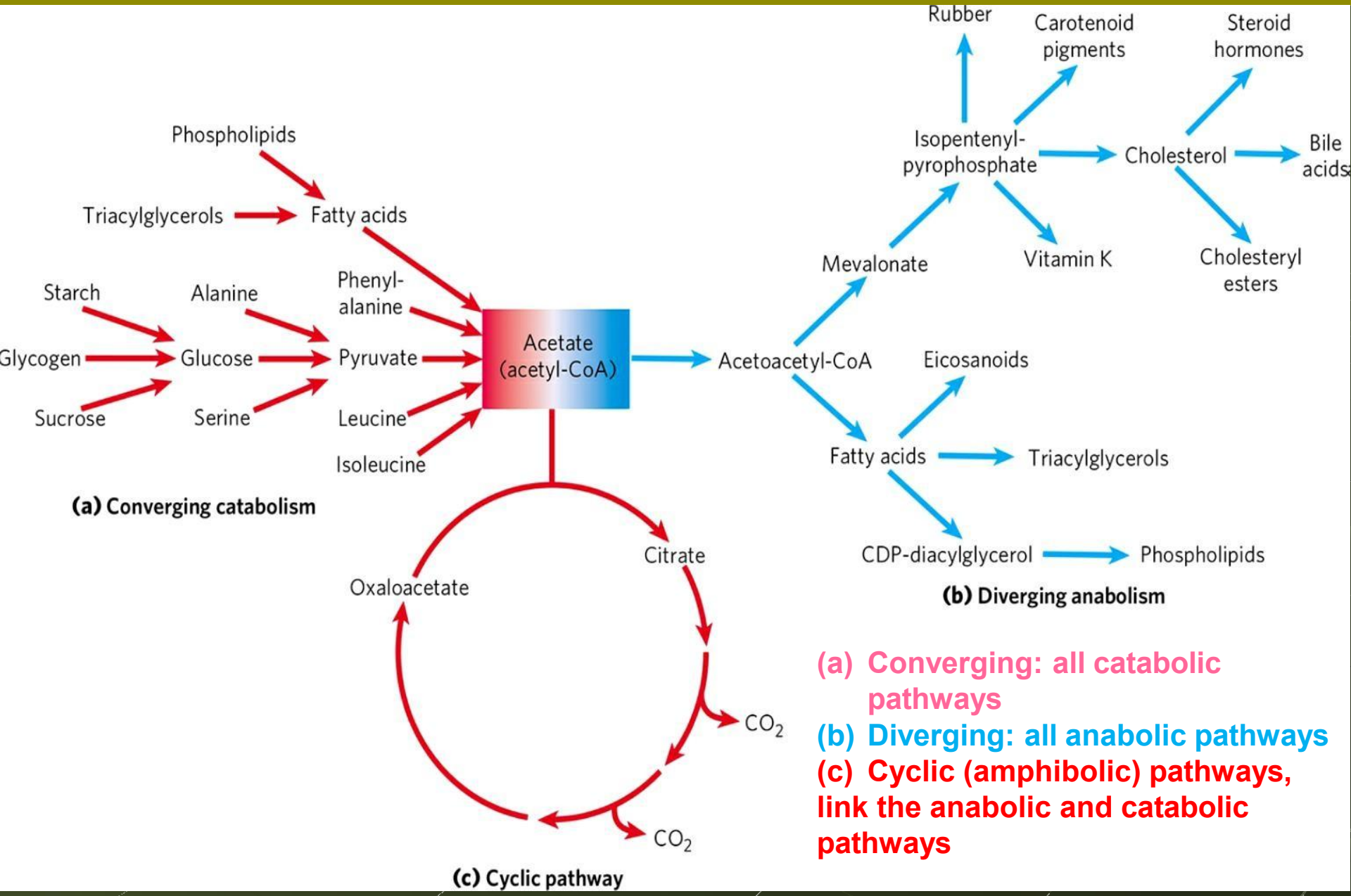
Anabolic reactions require chemical energy to proceed



Catabolic reactions release chemical energy

Chemical energy is in the form of: ATP, NADH,NADPH, $FADH_2$

Three types of nonlinear metabolic pathways

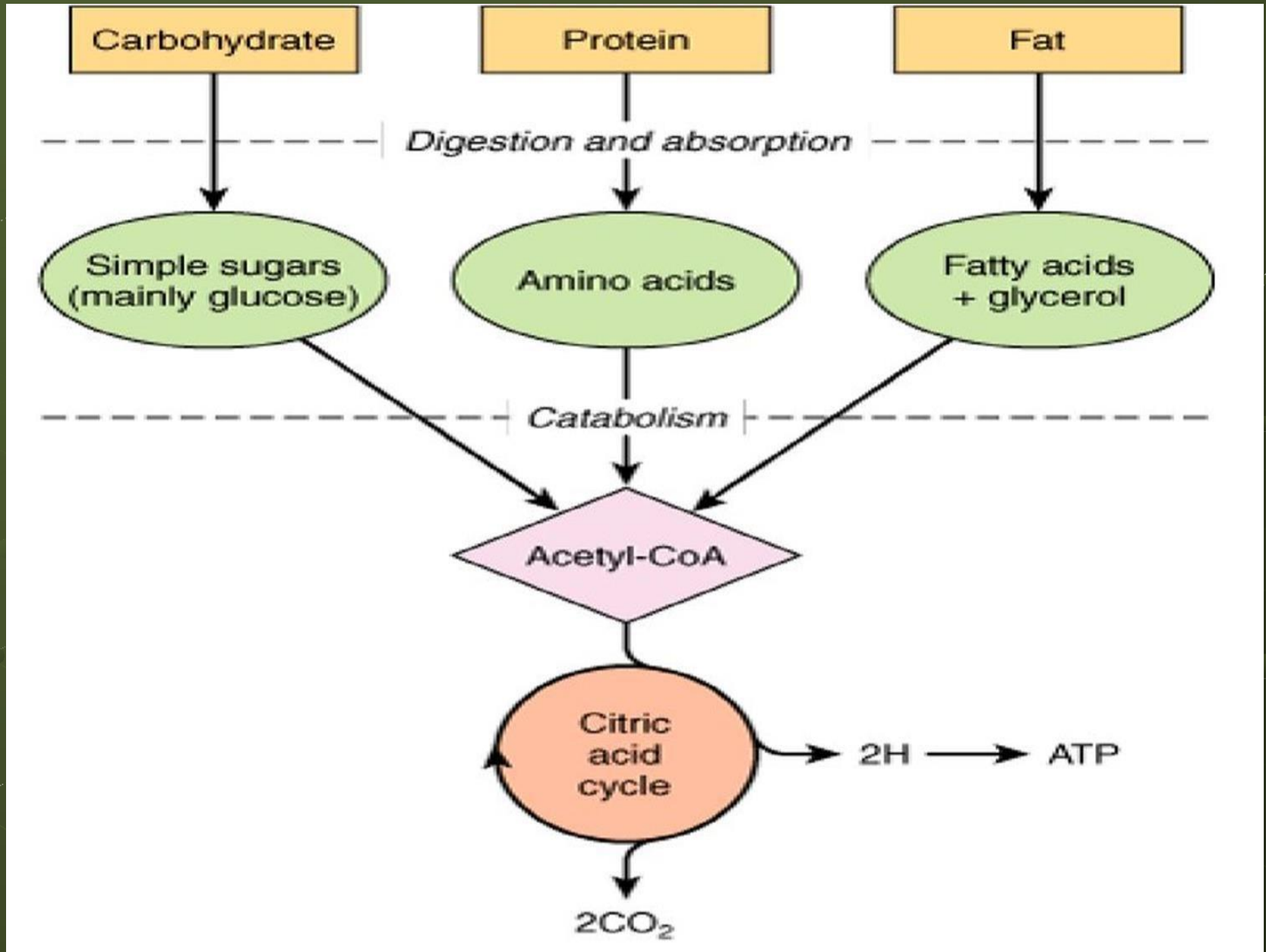


(a) Converging: all catabolic pathways

(b) Diverging: all anabolic pathways

(c) Cyclic (amphibolic) pathways, link the anabolic and catabolic pathways

Metabolic fuels



Μεταβολισμός υδατανθράκων

Αναφέρεται κυρίως στο μεταβολισμό της γλυκόζης: Σύνθεση γλυκόζης: Γλυκονεογένεση

Αποθηκευμένη μορφή γλυκόζης: Γλυκογόνο (ή άμυλο), ένα πολυμερές της δυνητικής μεταβολικής ενέργειας

Διάσπαση γλυκόζης: Η γλυκόλυση (ενζυματική διάσπαση και αλληλομετατροπές ατόμων άνθρακα που προέρχονται από γλυκόζη) αποδίδει τελικά ATP και CO_2

Η γλυκόλυση χρησιμεύει για:

-παραγωγή ενέργειας (ATP)

-Δημιουργία αναγωγικών ισοδύναμων (H^+) για λιπαρά οξέα

Σύνθεση και ριβόζης για σύνθεση νουκλεοτιδίων

-Το πυροσταφυλικό (ένας μεταβολίτης γλυκόλυσης) μπορεί να παρέχει τους σκελετούς άνθρακα για ορισμένα αμινοξέα. ακετυλο CoA απαραίτητο για τη σύνθεση λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας και χοληστερόλης

Μεταβολισμός λιπιδίων

Αναφέρεται κυρίως στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων:

Βιοσύνθεση λιπαρών οξέων

Σχηματισμός τριακυλογλυκερολών (τριγλυκεριδίων) και αποθήκευσή τους ως ενεργειακό απόθεμα

Διάσπαση λιπαρών οξέων: β-οξείδωση των λιπαρών οξέων παράγει ενέργεια

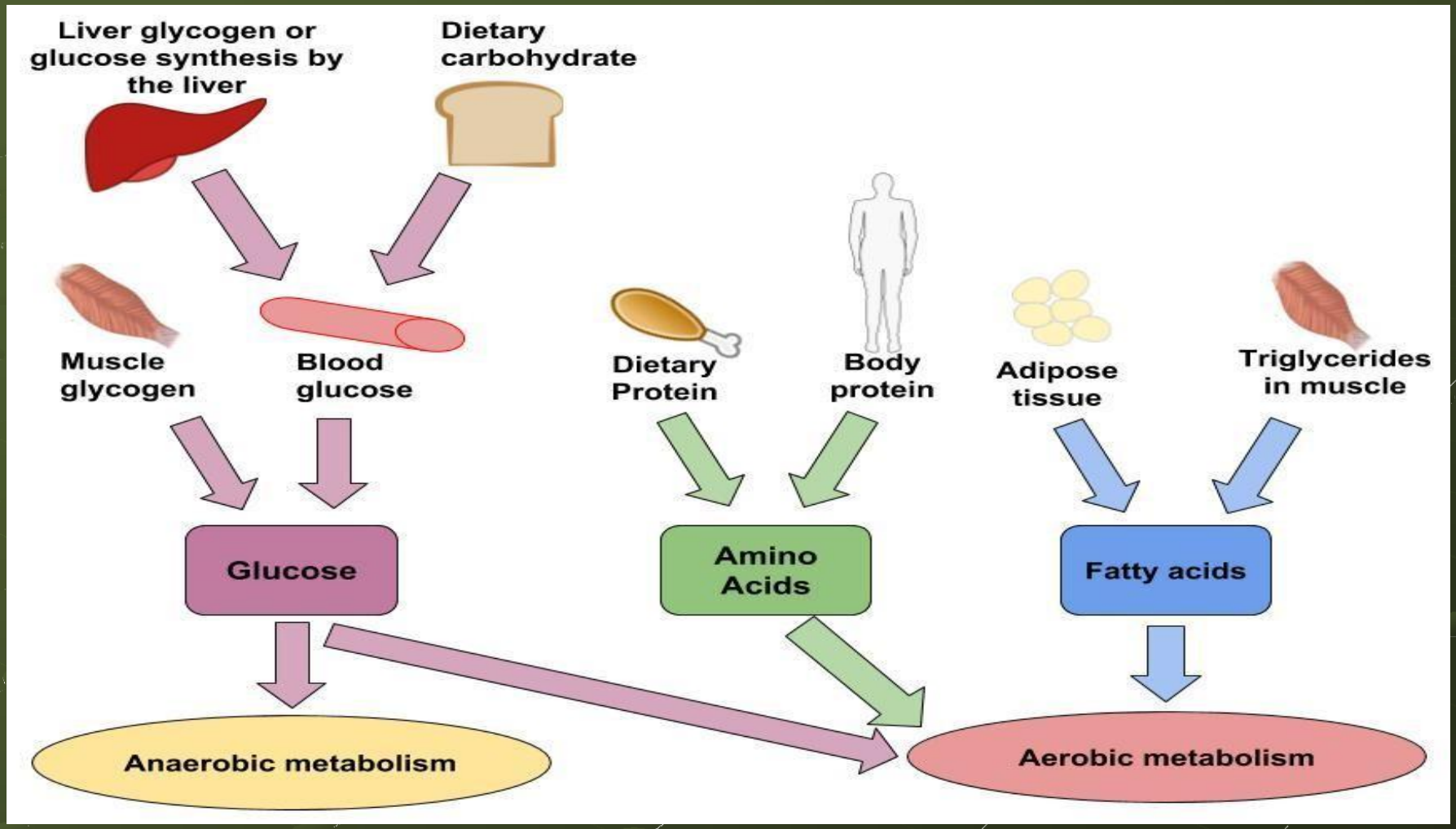
Πηγή άνθρακα για χοληστερόλη και άλλα στεροειδή

Μπορεί να σχηματίσει κετονοσώματα στο ήπαρ (εναλλακτικές υδατοδιαλυτές πηγές ενέργειας σε συνθήκες λιμοκτονίας)

Μεταβολισμός αμινοξέων

Τα αμινοξέα απαιτούνται για τη σύνθεση πρωτεϊνών.
Μερικά δεν μπορούν να συντεθούν στον οργανισμό και πρέπει να παρέχονται στη διατροφή (απαραίτητα αμινοξέα).
Τα υπόλοιπα είναι μη απαραίτητα αμινοξέα, τα οποία παρέχονται στη διατροφή, αλλά μπορούν επίσης να σχηματιστούν από μεταβολικά ενδιάμεσα με τρανσαμίνωση χρησιμοποιώντας το αμινο άζωτο από άλλα αμινοξέα.

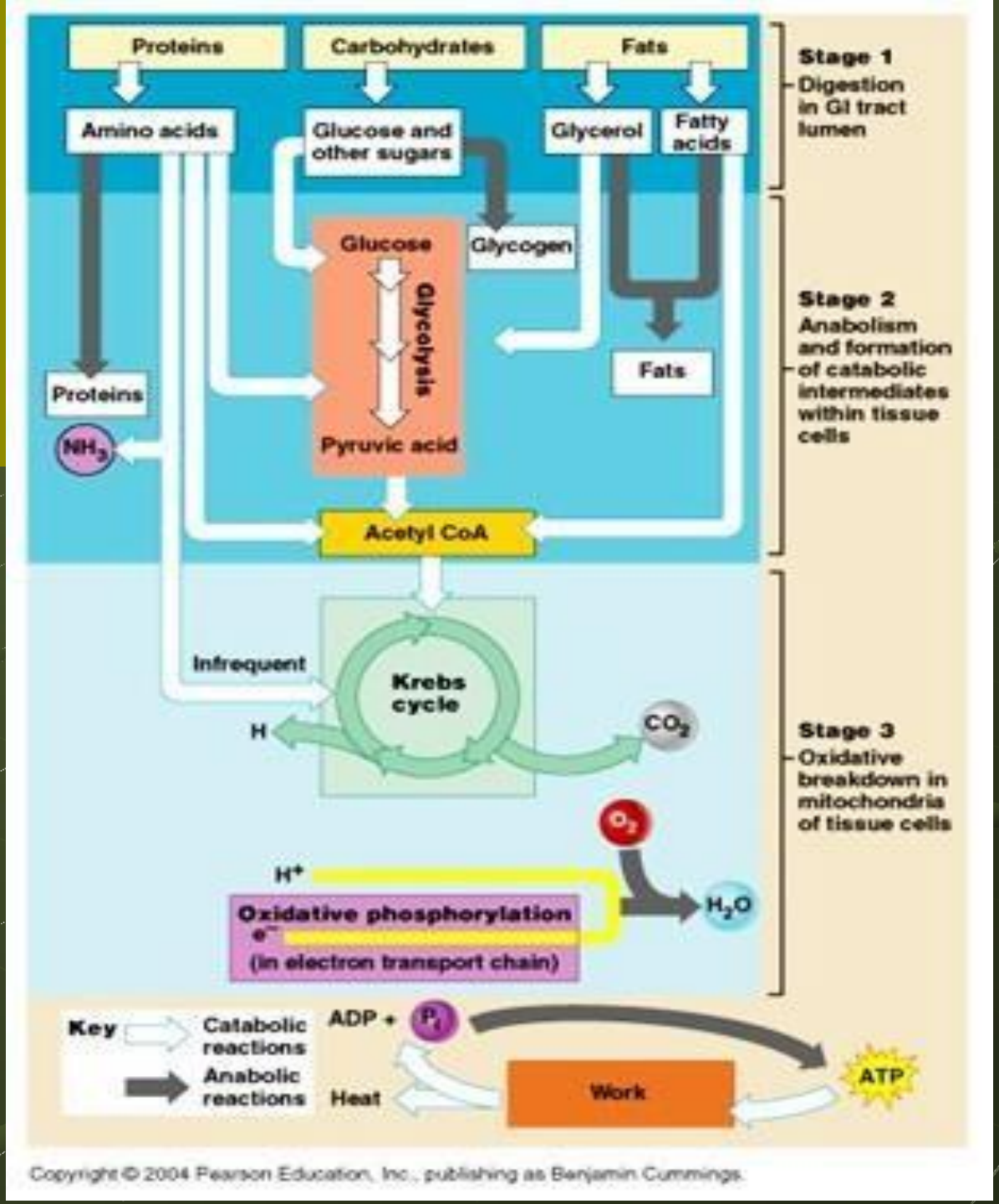
Πηγές καυσίμου για αναερόβιο και αερόβιο μεταβολισμό



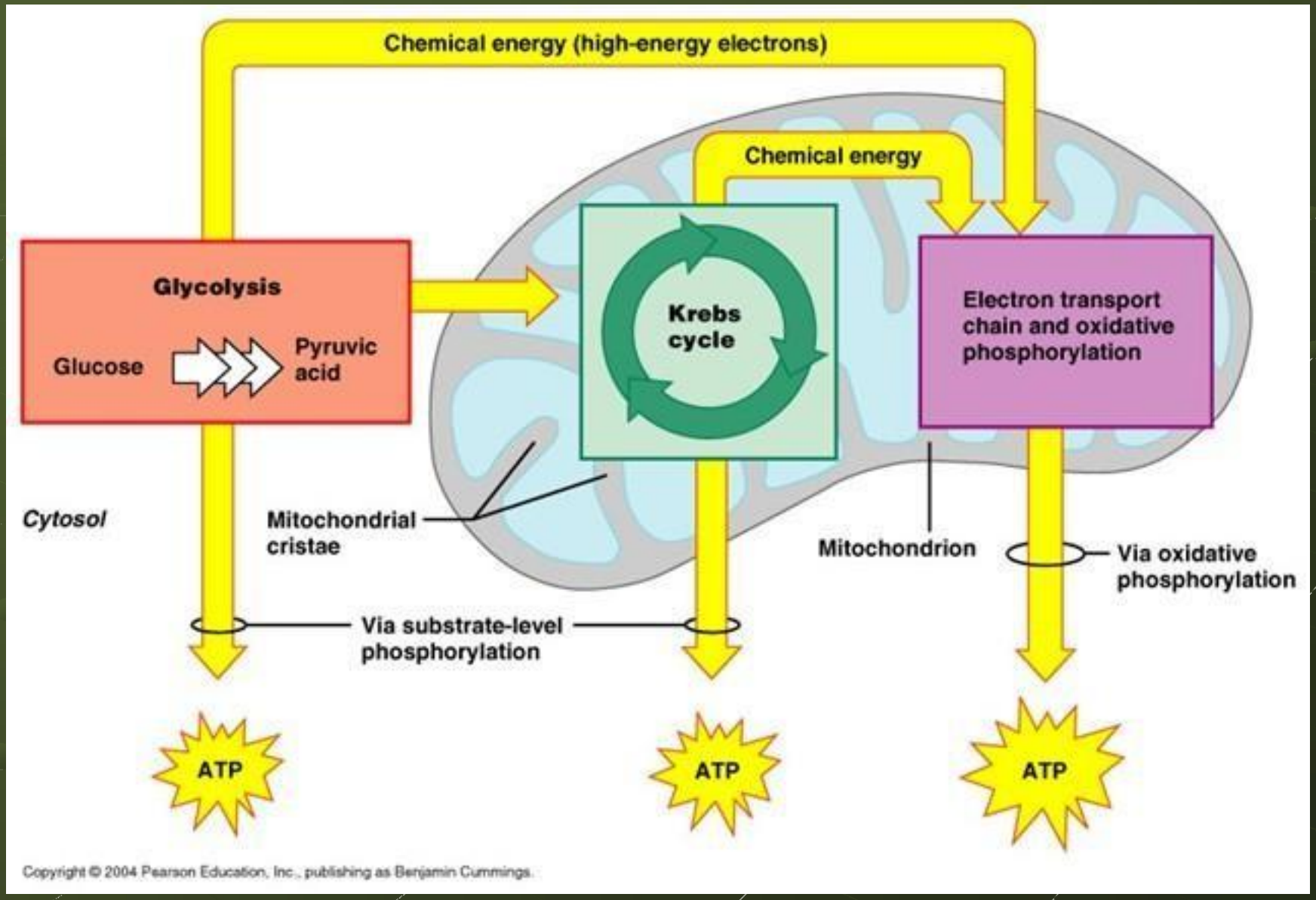
Τόσο οι διατροφικές πηγές όσο και η αποθήκευση υδατανθράκων, λίπους και πρωτεϊνών στο σώμα μπορούν όλα να χρησιμοποιηθούν για να τροφοδοτήσουν τη δραστηριότητα. Η ποσότητα ποικίλλει ανάλογα με τη διάρκεια και την ένταση της δραστηριότητας.

Metabolism overview

Οι υδατάνθρακες, τα λίπη και οι πρωτεΐνες μεταβολίζονται σε έναν κοινό μεταβολίτη, το ακετυλο-CoA, πριν από την οξείδωση σε CO2 στον κύκλο του κιτρικού οξέος.

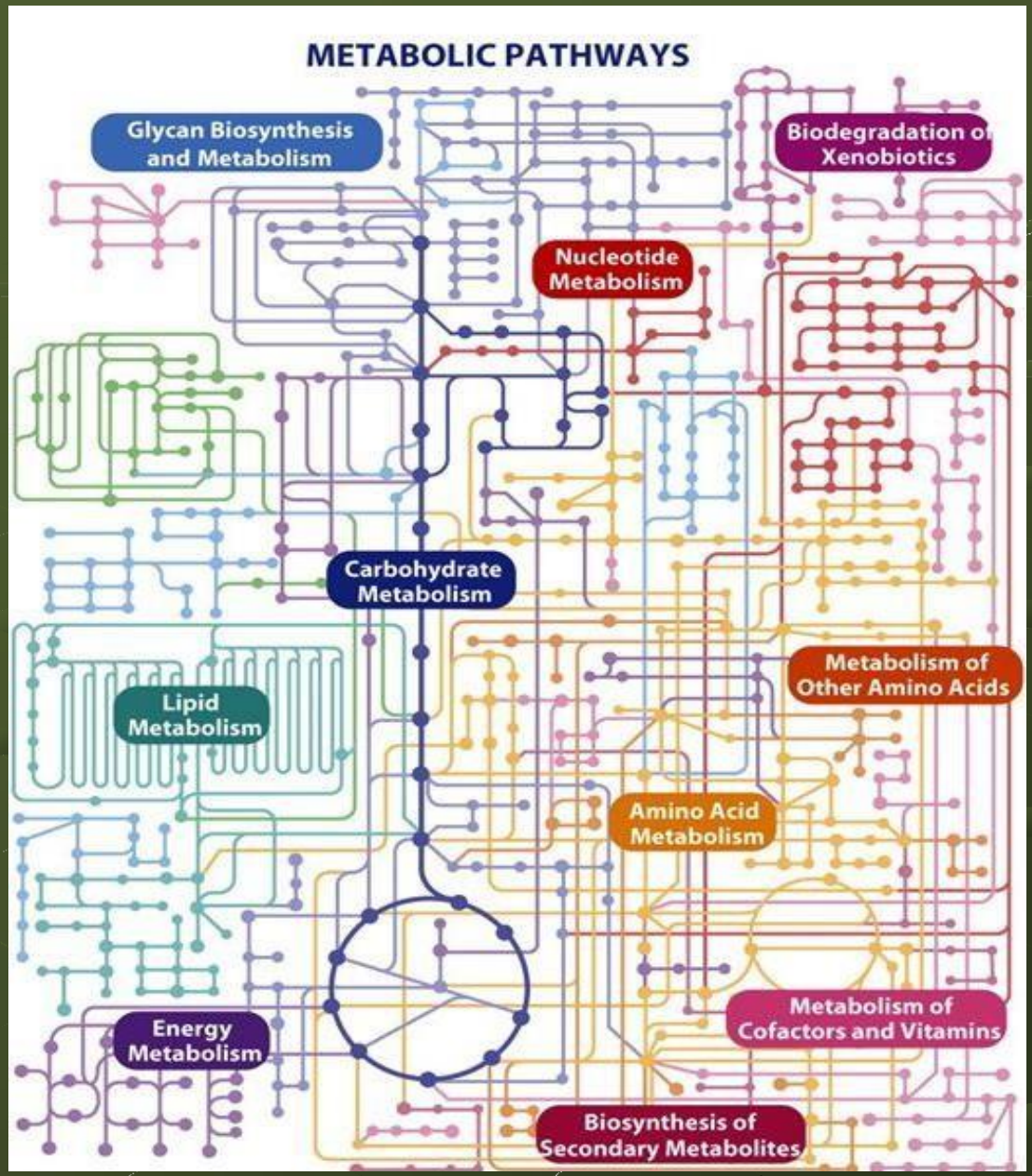


ATP formation



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Regulation of metabolic pathways



Ένα τυπικό ευκαρυωτικό κύτταρο έχει την ικανότητα να παράγει περίπου 30.000 διαφορετικές πρωτεΐνες και ένα μέρος αυτών καταλύουν χιλιάδες διαφορετικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν πολλές εκατοντάδες μεταβολίτες, οι περισσότεροι από τους οποίους μοιράζονται περισσότερα από ένα «μονοπάτια».

Ενδιάμεσος μεταβολισμός: η συνδυασμένη δραστηριότητα όλων των μεταβολικών οδών που αλληλομετατρέπουν πρόδρομες ενώσεις, μεταβολικά ενδιάμεσα και προϊόντα χαμηλού μοριακού βάρους (MB<1000)

- Οι μεταβολικές οδοί ανάλογα με το αν δρουν σε καταβολική ή αναβολική κατεύθυνση έχουν διαφορετικές λειτουργίες.

- Παράδειγμα: η μεταβολική οδός του γλυκογόνου παρέχει ενέργεια σε καταβολική κατεύθυνση και παρέχει πρόδρομα μόρια για βιοσύνθεση μορφή αποθήκευσης μεταβολικής ενέργειας σε αναβολική κατεύθυνση

- Αυτές οι λειτουργίες είναι τόσο σημαντικές για την επιβίωση που έχουν εξελιχθεί ρυθμιστικοί μηχανισμοί (βασισμένοι στη λειτουργικότητα εξειδικευμένων ενζύμων).

Ρυθμιστικοί μηχανισμοί

Εξασφαλίζουν ότι η ροή των μεταβολιτών σε κάθε μονοπάτι θα είναι ως προς:

τη σωστή κατεύθυνση

τη σωστή ταχύτητα σύμφωνα με την τρέχουσα κατάσταση του κυττάρου. Διασφαλίζουν ότι εάν αλλάξουν οι εξωτερικές συνθήκες, θα υπάρξουν κατάλληλες προσαρμογές στον ρυθμό ροής των μεταβολιτών σε όλη την οδό

Παραδείγματα συντονισμένης ρύθμισης μεταβολικών οδών:

Κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης: η ανάγκη για παραγωγή ATP στους μύες αυξάνεται εκατονταπλάσια μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα

Σε περιπτώσεις υποξίας ή ισχαιμίας (μειωμένη ροή αίματος) μειώνεται η παροχή οξυγόνου στους ιστούς

Μεταξύ των γευμάτων, η σχετική αναλογία υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών στη διατροφή ποικίλλει. Η διατροφική παροχή καυσίμου υπαγορεύει μεταβολικές προσαρμογές μεταξύ των γευμάτων και κατά τη διάρκεια των περιόδων νηστείας

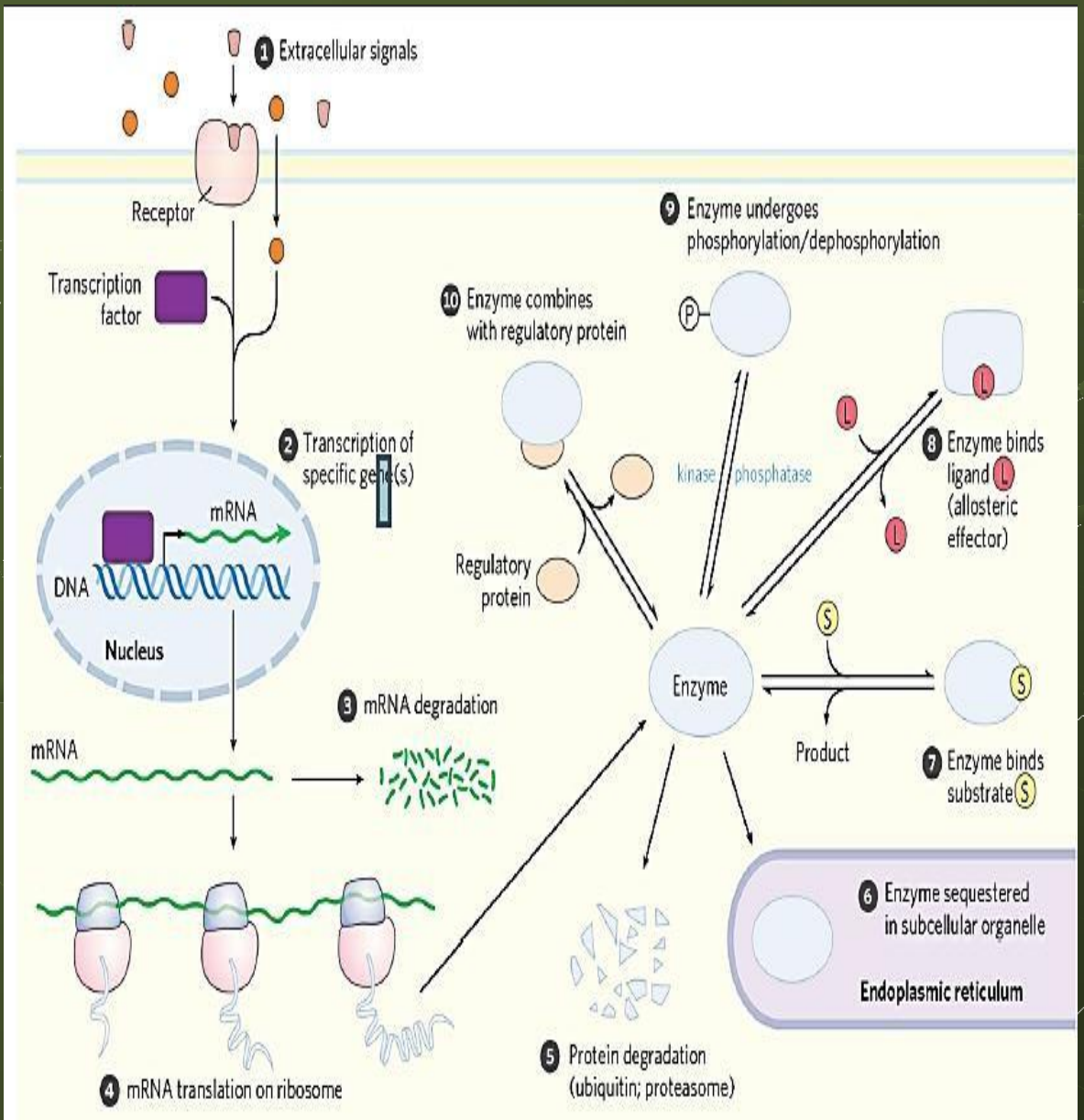
Η επούλωση πληγών απαιτεί τεράστιες ποσότητες ενέργειας και βιοσυνθετικών μορίων

Ρυθμιστικοί Μηχανισμοί Μεταβολισμού – Στρατηγικές Ενεργειακής Αποδοτικότητας

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί ρύθμισης εξασφαλίζουν αποδοτική χρήση του καυσίμου, αποφυγή ενεργειακών συγκρούσεων και προσαρμογή στις μεταβαλλόμενες ανάγκες του κυττάρου.

Μηχανισμός	Περιγραφή	Παράδειγμα
Αμοιβαίος αποκλεισμός αντίθετων οδών	Αποτρέπεται η ταυτόχρονη ενεργοποίηση αντίθετων μεταβολικών μονοπατιών	Γλυκόλυση ↔ Γλυκονεογένεση
Κατανομή μεταβολιτών σε εναλλακτικές οδούς	Επιλέγεται η καταλληλότερη οδός ανάλογα με τις ανάγκες	Γλυκόλυση ↔ Οδός φωσφορικής πεντόζης
Επιλογή κατάλληλου καυσίμου	Ανάλογα με τη διαθεσιμότητα και τις ανάγκες: γλυκόζη, λιπαρά οξέα, γλυκογόνο, αμινοξέα	Νηστεία → λιπαρά οξέα, άσκηση → γλυκόζη
Ανασταλτική δράση προϊόντων	Όταν συσσωρεύονται προϊόντα, επιβραδύνονται οι αντίστοιχες βιοσυνθετικές διεργασίες	Αναδραστική αναστολή στη σύνθεση λιπαρών οξέων

Παράγοντες που επηρεάζουν την ποσότητα και τη δραστηριότητα των ρυθμιστικών ενζύμων



Η ποσότητα (αριθμός) των ενζύμων ρυθμίζεται από: Εξωκυτταρικά σήματα [ορμονικά (ινσουλίνη ή επινεφρίνη) ή νευρωνικά (ακετυλοχολίνη), ή μπορεί να είναι αυξητικοί παράγοντες ή κυτοκίνες], μεταγραφικούς παράγοντες, σταθερότητα αγγελιοφόρων RNA, ρυθμό μετάφρασης ενός mRNA σε πρωτεΐνη από ριβοσώματα, ρυθμό αποικοδόμησης πρωτεΐνης και δέσμευσης του ενζύμου και του υποστρώματός του σε διαφορετικά διαμερίσματα
Η δραστηριότητα των ενζύμων μπορεί να ρυθμιστεί από: τη συγκέντρωση του υποστρώματος, την παρουσία αλλοστερικών τελεστών, ομοιοπολικές τροποποιήσεις ή τη δέσμευση ρυθμιστικών πρωτεϊνών

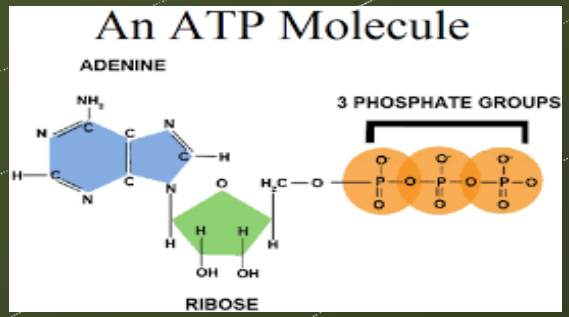
Μεταβολικός έλεγχος vs μεταβολική ρύθμιση

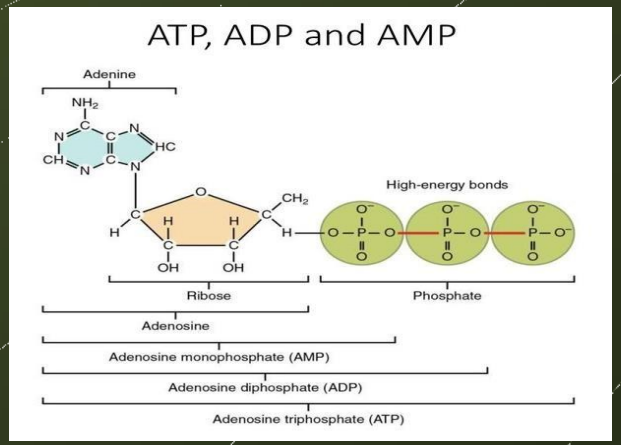
- **Μεταβολικός έλεγχος:** προσαρμογή της μεταβολικής ροής μιας οδού στις ανάγκες του κυττάρου.
- **Μεταβολική ρύθμιση:** μηχανισμοί που συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης, όπως η διατήρηση των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών σε σχετικά σταθερά επίπεδα, ακόμη και όταν μεταβάλλεται η μεταβολική ροή.

Παράμετρος	**Μεταβολικός Έλεγχος (Metabolic Control)**	**Μεταβολική Ρύθμιση (Metabolic Regulation)**
Ορισμός	Ποσοτικός προσδιορισμός της επίδρασης ενός ενζύμου στη ροή της οδού	Μηχανισμοί που προσαρμόζουν τη δραστηριότητα ενζύμων ή οδών
Εστίαση	Πόσο ένα ένζυμο επηρεάζει τη συνολική μεταβολική ροή	Πώς το κύτταρο ανταποκρίνεται σε ερεθίσματα ή αλλαγές
Μονάδα μέτρησης	Συντελεστής ελέγχου (Control Coefficient)	Ενεργοποίηση/αναστολή, αλλοστερική ρύθμιση, φωσφορυλίωση κ.ά.
Επίπεδο ανάλυσης	Συστημικό (ολόκληρη μεταβολική οδός)	Μοριακό (συγκεκριμένα ένζυμα ή σήματα)
Σκοπός	Κατανόηση της κατανομής ελέγχου σε μια οδό	Δυναμική προσαρμογή σε περιβαλλοντικές ή ενδογενείς αλλαγές
Παράδειγμα	Ποιο ένζυμο ελέγχει περισσότερο τη γλυκόλυση	Ρύθμιση της φωσφοφρουκτοκινάσης-1 από ATP, AMP, κιτρικό οξύ
Σχέση με παθολογία	Χρήσιμος για μοντελοποίηση και φαρμακολογική στόχευση	Σχετίζεται με ενδοκυτταρική σηματοδότηση και μεταβολικά νοσήματα

Τα νουκλεοτίδια αδενίνης έχουν ειδικούς ρόλους στη μεταβολική ρύθμιση

Είναι πολύ σημαντικό για ένα κύτταρο να διατηρεί σταθερή παροχή και συγκέντρωση ATP
Η συγκέντρωση ATP σε ένα τυπικό κύτταρο είναι περίπου 5 έως 10 mM

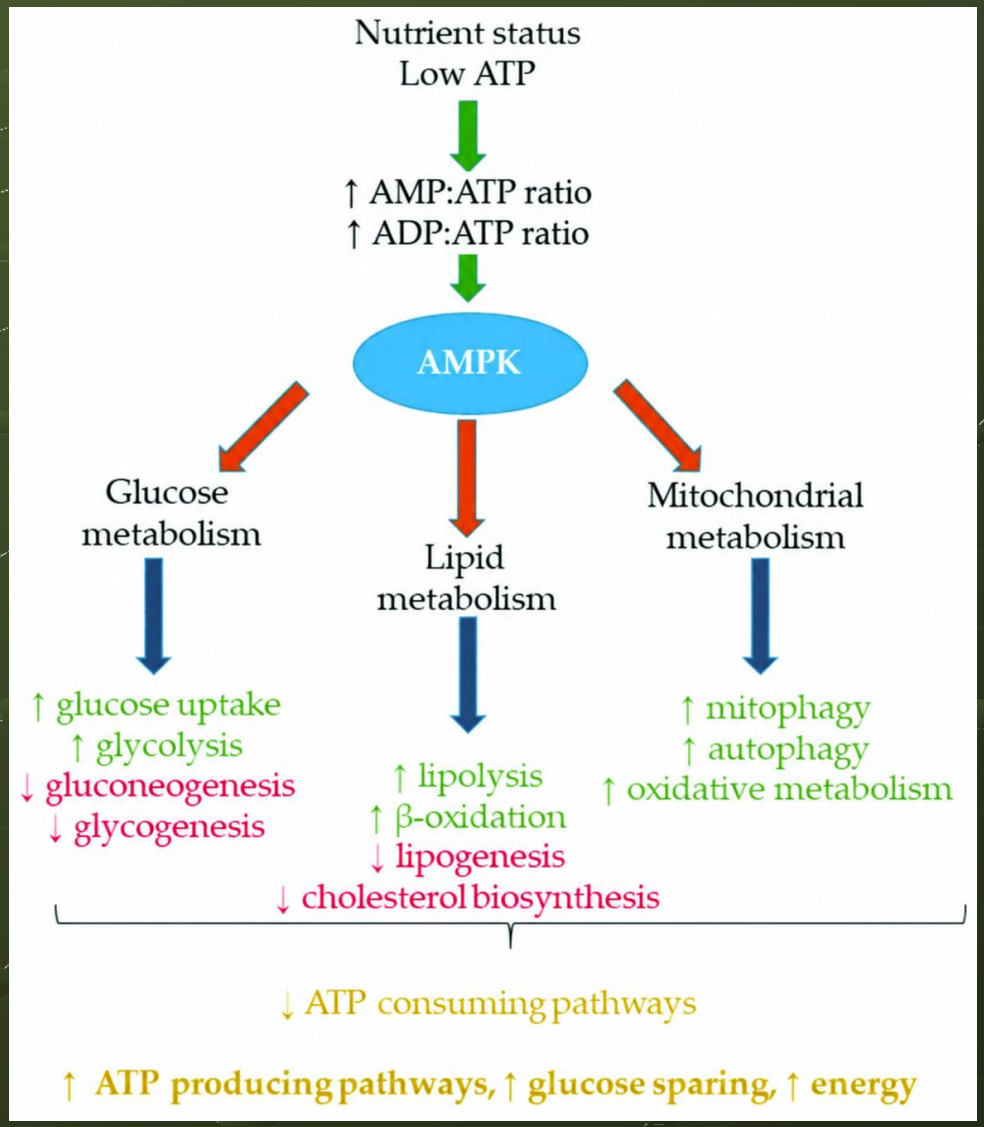




Επειδή το ATP μετατρέπεται σε ADP ή AMP όταν «δαπανάται» για την ολοκλήρωση της κυτταρικής εργασίας, η αναλογία [ATP]/[ADP] επηρεάζει βαθιά όλες τις αντιδράσεις που χρησιμοποιούν αυτούς τους συμπαράγοντες.

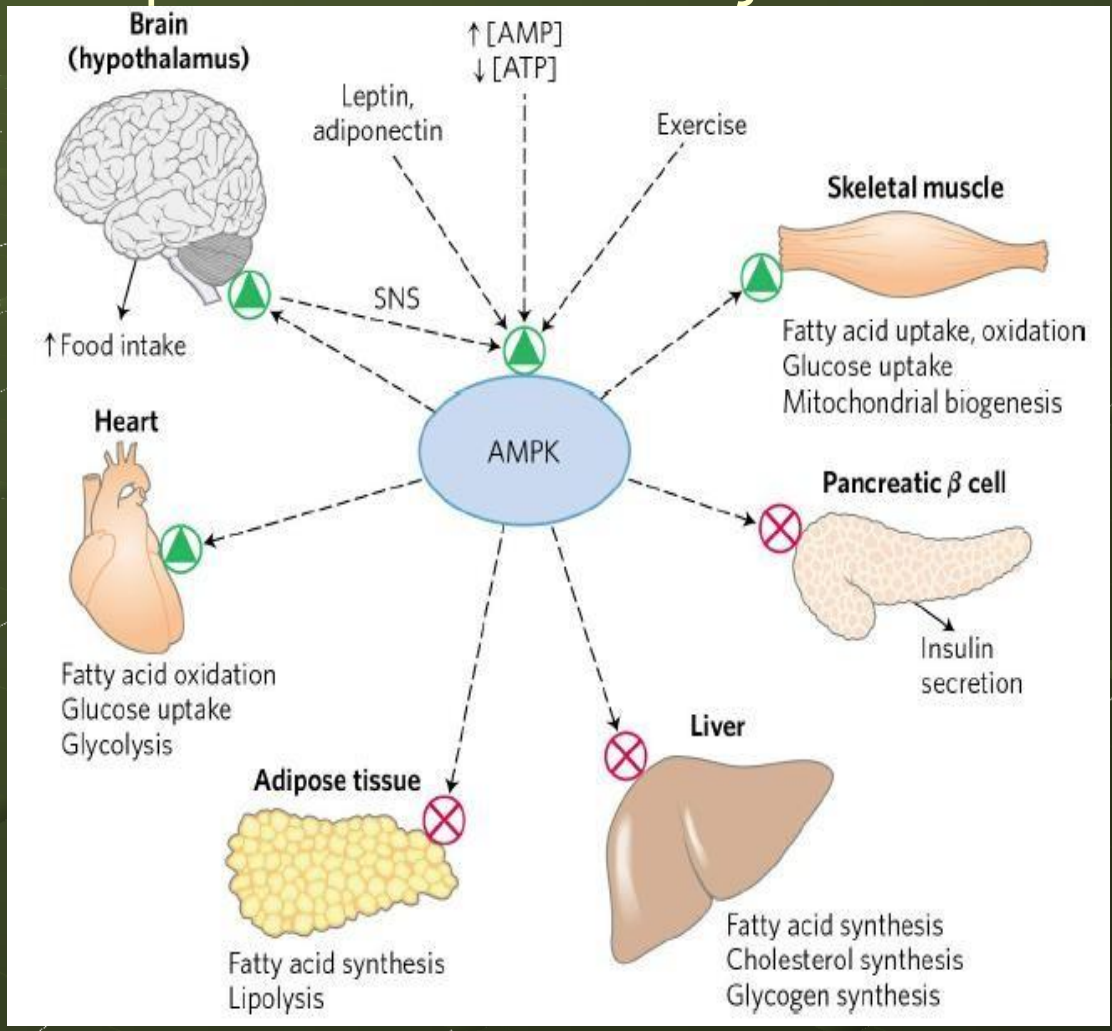
Ο ρόλος των νουκλεοτιδίων αδενίνης στον μεταβολισμό των κυττάρων

Τα επίπεδα ATP και AMP είναι μια ευαίσθητη αντανάκλαση της ενεργειακής κατάστασης ενός κυττάρου
όταν το ATP είναι χαμηλό, η ενεργοποιημένη από AMP πρωτεϊνική κινάση (AMPK) πυροδοτεί μια ποικιλία κυτταρικών αποκρίσεων για να αυξήσει το [ATP] και να μειώσει το [AMP]
Η AMPK είναι ο σημαντικότερος μεσολαβητής της ρύθμισης από την AMP:
- φωσφορυλιώνει βασικές πρωτεΐνες και έτσι ρυθμίζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης, των λιπιδίων και των μιτοχονδρίων



Ο ρόλος της ενεργοποιημένης από AMP πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK) στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και του λίπους

Η AMPK ενεργοποιείται από αυξημένο [AMP] ή μειωμένο [ATP], από άσκηση, από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS) ή από πεπτιδικές ορμόνες που παράγονται στον λιπώδη ιστό (λεπτίνη και αδιπονεκτίνη)
Όταν ενεργοποιείται, το AMPK φωσφορυλιώνει τις πρωτεΐνες-στόχους και μετατοπίζει το μεταβολισμό σε μια ποικιλία ιστών μακριά από διαδικασίες που καταναλώνουν ενέργεια (όπως η σύνθεση γλυκογόνου, λιπαρών οξέων και χοληστερόλης) μετατοπίζει το μεταβολισμό στη χρήση λιπαρών οξέων ως καυσίμου και γλυκόζης για τον εγκέφαλο.



Green triangle: activation
Red cross: inhibition

Μεταβολισμός υδατανθράκων - κλινικές πτυχές

Στην κατάσταση σίτισης, μετά από ένα γεύμα, υπάρχει παροχή υδατανθράκων και το μεταβολικό καύσιμο για τους περισσότερους ιστούς είναι η γλυκόζη (που πρέπει να χρησιμοποιηθεί ή να αποθηκευτεί στο γλυκογόνο).
Σε κατάσταση νηστείας, τα επίπεδα γλυκόζης είναι χαμηλά και πρέπει να διαφυλαχθούν για χρήση από το κεντρικό νευρικό σύστημα (το οποίο εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη γλυκόζη) και τα ερυθρά αιμοσφαίρια (τα οποία εξαρτώνται εξ ολοκλήρου από τη γλυκόζη).
Άλλοι ιστοί που μπορούν να χρησιμοποιήσουν άλλα καύσιμα εκτός από τη γλυκόζη, όπως οι μύες και το συκώτι, οξειδώνουν τα λιπαρά οξέα
Καθώς τα αποθέματα γλυκογόνου εξαντλούνται, τα αμινοξέα που προκύπτουν από τον κύκλο εργασιών των πρωτεϊνών χρησιμοποιούνται για τη γλυκονεογένεση.

Ο μεταβολισμός των κυττάρων ρυθμίζεται από ορμόνες

Ο σχηματισμός και η χρήση αποθεμάτων τριακυλογλυκερόλης (λίπους) και γλυκογόνου και ο βαθμός στον οποίο οι ιστοί προσλαμβάνουν και οξειδώνουν τη γλυκόζη, ελέγχονται σε μεγάλο βαθμό από τις ορμόνες ινσουλίνη και γλυκαγόνη.

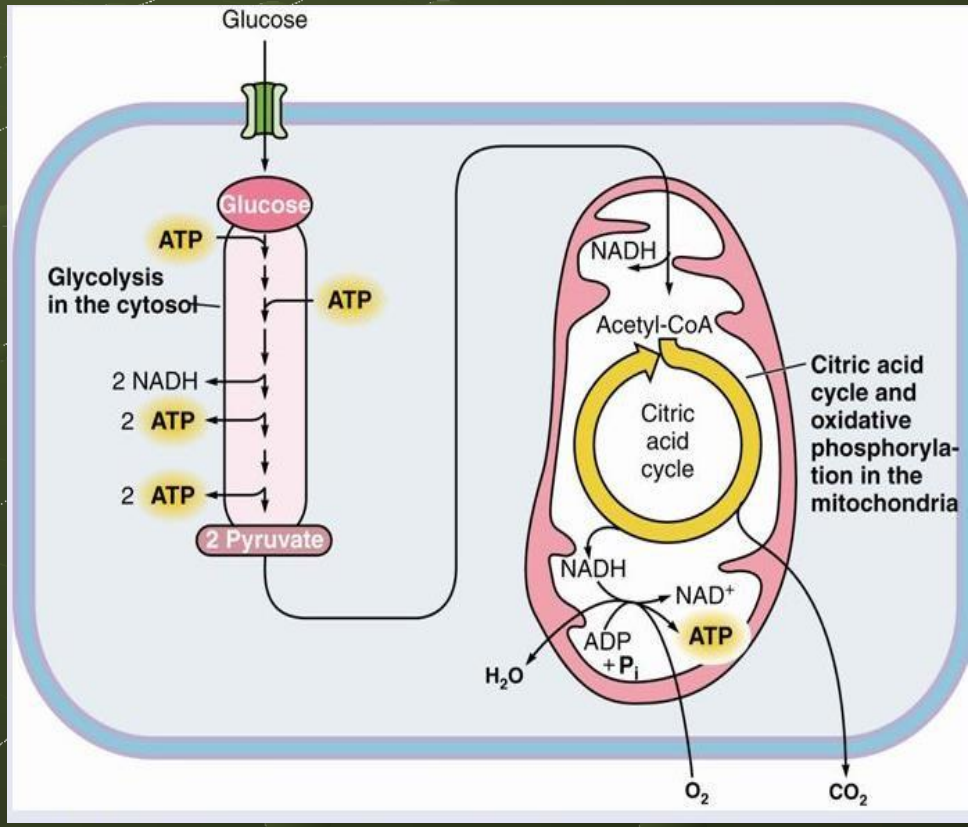
Στον σακχαρώδη διαβήτη, υπάρχει είτε διαταραχή της σύνθεσης ή έκκρισης ινσουλίνης (διαβήτης τύπου Ι) είτε μειωμένη ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης (διαβήτης τύπου ΙΙ), που οδηγεί σε σοβαρή μεταβολική διαταραχή.

Εκτός από τις μελέτες σε ολόκληρο τον οργανισμό, η θέση και η ενσωμάτωση των μεταβολικών οδών αποκαλύπτεται από μελέτες σε διάφορα επίπεδα οργάνωσης. Σε υποκυτταρικό επίπεδο, κάθε κυτταρικό οργανίδιο (π.χ. το μιτοχόνδριο) ή διαμέρισμα (π.χ. το κυτταρόπλασμα) έχει συγκεκριμένους ρόλους που αποτελούν μέρος ενός υποκυτταρικού προτύπου μεταβολικών οδών.

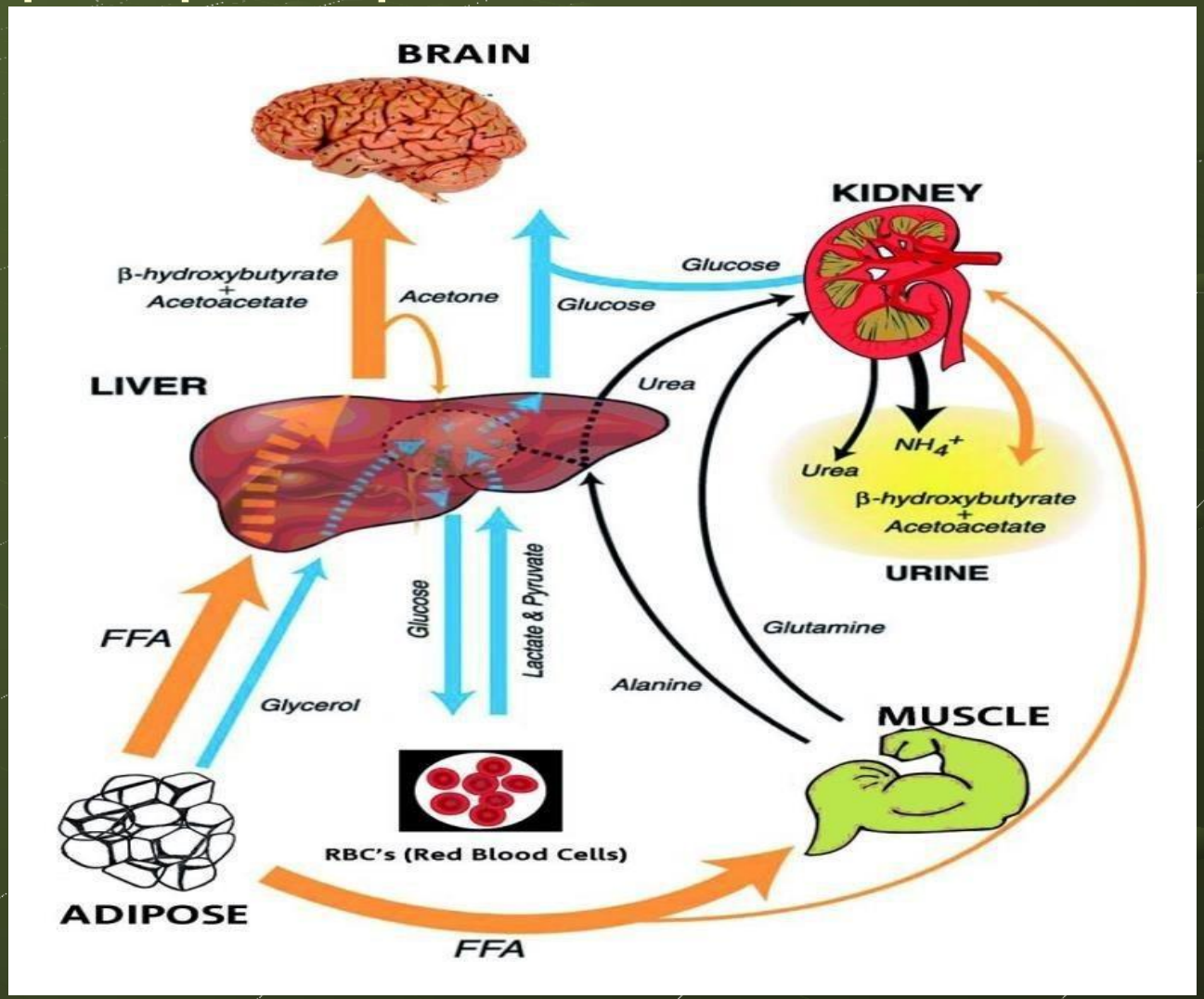
Σε επίπεδο ιστών και οργάνων καθορίζεται η φύση των υποστρωμάτων που εισέρχονται και των μεταβολιτών που εξέρχονται από τους ιστούς και τα όργανα.

Στα υποκυτταρικά επίπεδα - οι οδοί διαμερισματοποιούνται μέσα στο κύτταρο

Κυτταρόπλασμα: Γλυκόλυση, γλυκογένεση, γλυκογονόλυση, οδός φωσφορικής πεντόζης και λιπογένεση.
Τα μιτοχόνδρια περιέχουν τα ένζυμα του κύκλου του κιτρικού οξέος, τη βήτα-οξείδωση των λιπαρών οξέων και την αναπνευστική αλυσίδα και τη συνθάση ATP.
Οι μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου περιέχουν τα ένζυμα για μια σειρά από άλλες διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης τριακυλογλυκερόλης και του μεταβολισμού των φαρμάκων.



Σε επίπεδο ιστών και οργάνων, η κυκλοφορία του αίματος ενσωματώνει το μεταβολισμό



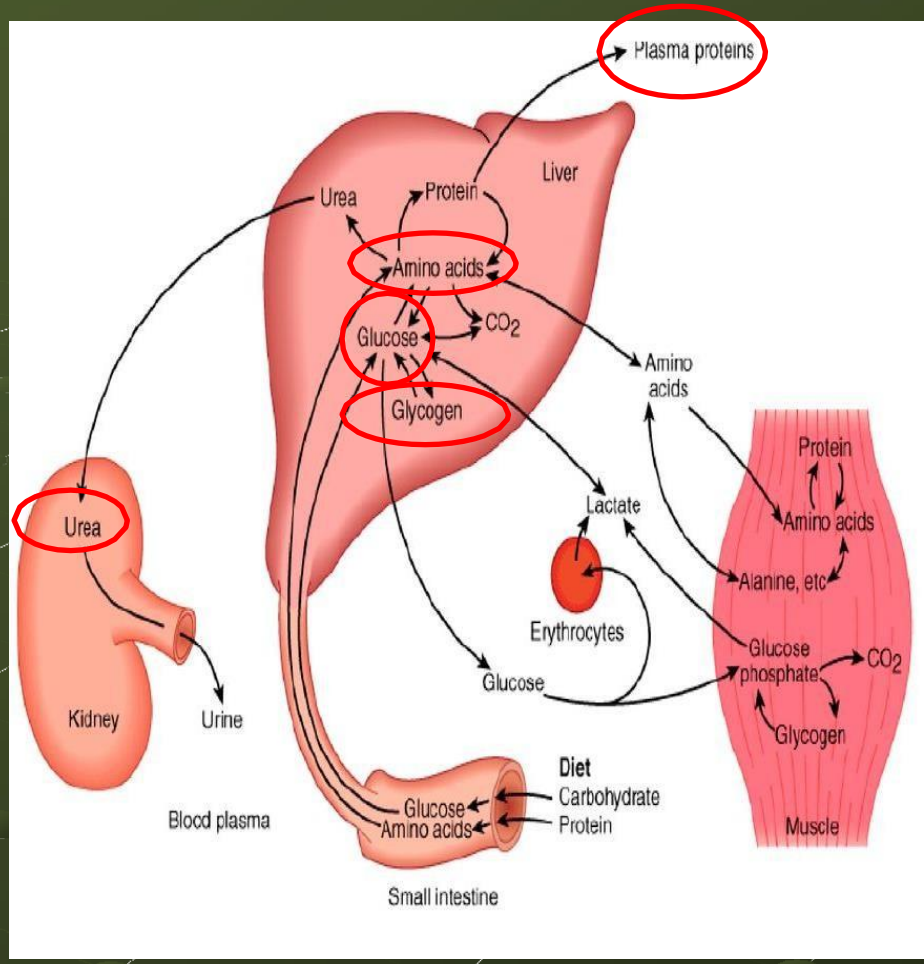
ΣΥΚΩΤΙ

Τα αμινοξέα που προκύπτουν από την πέψη της διατροφικής πρωτεΐνης και η γλυκόζη που προκύπτει από την πέψη των υδατανθράκων απορροφώνται μέσω της ηπατικής πυλαίας φλέβας.

Το ήπαρ έχει το ρόλο της ρύθμισης της συγκέντρωσης των υδατοδιαλυτών μεταβολιτών στο αίμα.

Στην περίπτωση της γλυκόζης, αυτό επιτυγχάνεται με την πρόσληψη γλυκόζης που υπερβαίνει τις άμεσες απαιτήσεις και τη μετατροπή της σε γλυκογόνο (γλυκογένεση) ή σε λιπαρά οξέα (λιπογένεση).

Μεταξύ των γευμάτων, το συκώτι δρα για να διατηρήσει τη γλυκόζη στο αίμα με διάσπαση του γλυκογόνου (γλυκογονόλυση) και μαζί με τους νεφρούς, με μετατροπή μεταβολιτών μη υδατανθράκων όπως γαλακτικό, γλυκερόλη και αμινοξέα σε γλυκόζη (γλυκονεογένεση).
Το ήπαρ συνθέτει επίσης τις κύριες πρωτεΐνες του πλάσματος (π.χ. λευκωματίνη) και απαμινώνει αμινοξέα που υπερβαίνουν τις απαιτήσεις, σχηματίζοντας ουρία, η οποία μεταφέρεται στο νεφρό και απεκκρίνεται



ΣΚΕΛΕΤΙΚΟΣ ΜΥΣ

Οι σκελετικοί μύες χρησιμοποιούν τη γλυκόζη ως καύσιμο, τόσο αερόβια, σχηματίζοντας CO2, όσο και αναερόβια, σχηματίζοντας γαλακτικό οξύ (γαλακτικό).

Αποθηκεύει γλυκογόνο ως καύσιμο για χρήση στη σύσπαση των μυών και συνθέτει μυϊκή πρωτεΐνη από αμινοξέα πλάσματος.

Οι μύες αντιπροσωπεύουν περίπου το 50% της μάζας σώματος και κατά συνέπεια αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό απόθεμα πρωτεΐνης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παροχή αμινοξέων για τη γλυκονεογένεση κατά την πείνα.

Energy systems used to fuel exercise change with duration of exercise

Instant energy

Stored ATP and creatine phosphate



Short-term energy



Anaerobic metabolism of glucose

Long-term energy

Aerobic metabolism uses glucose and fatty acids (and some protein), with relative contribution depending on intensity *(anaerobic metabolism continues to contribute at higher intensities)*



10-15 sec | 15 sec to 2-3 minutes | 2-3 minutes and beyond

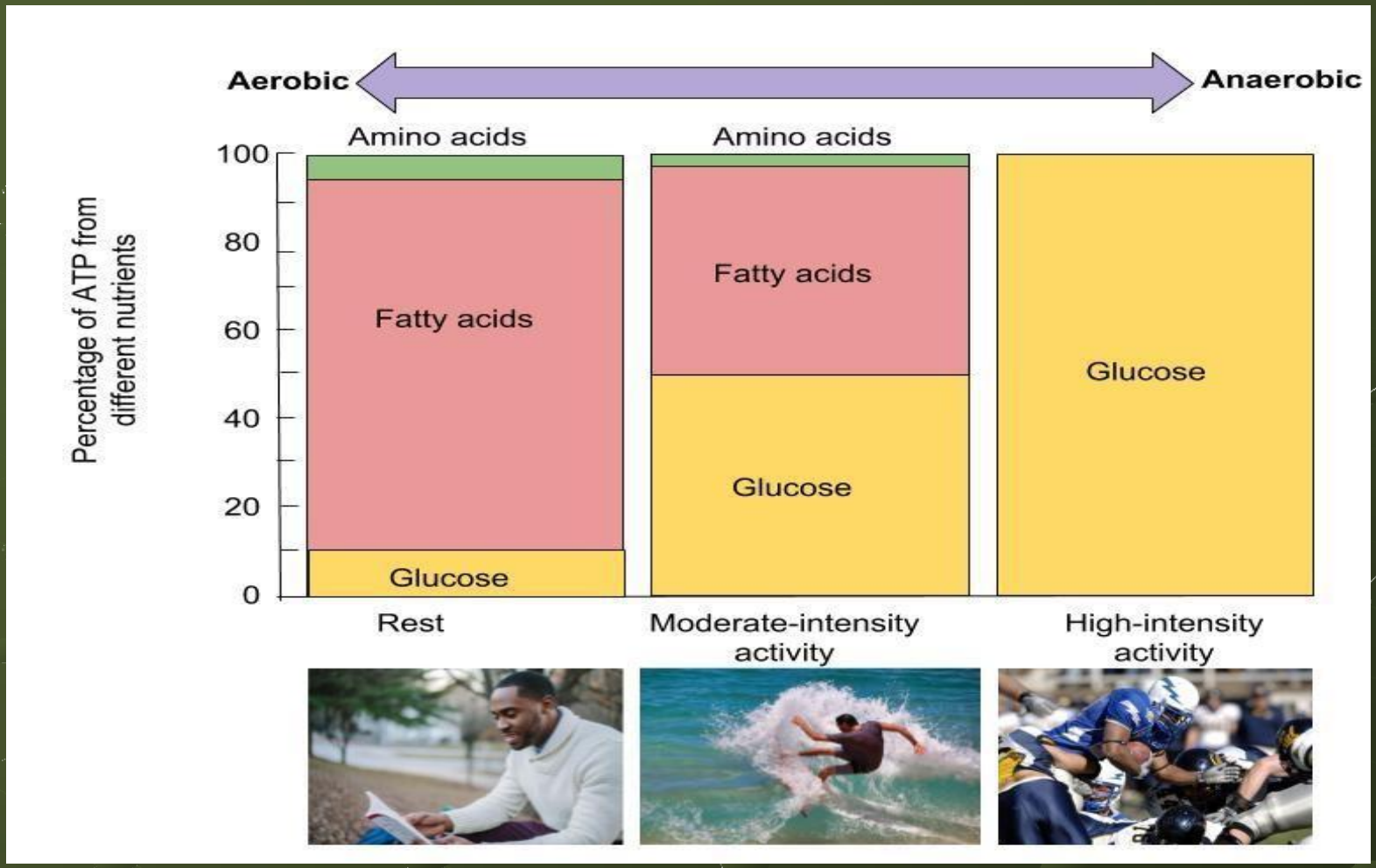
Duration of exercise

Το σύστημα ATP-φωσφορικής κρεατίνης εξαντλείται μέσα σε δευτερόλεπτα. Τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα συστήματα ενεργοποιούνται και παρέχουν ενέργεια για άσκηση καθώς συνεχίζεται η διάρκεια της προπόνησης.

Summary of fuels used for activities of different intensities and durations

Activity Intensity	Activity Duration	Preferred Fuel	Oxygen Needed?	Activity Example
Very high	30 sec – 3 min	Glucose	No – anaerobic	Sprinting
High	3 min – 20 min	Glucose	Yes – aerobic	Jogging
Low to moderate	>20 min	Fat	Yes – aerobic	Walking

The effect of exercise intensity on fuel sources

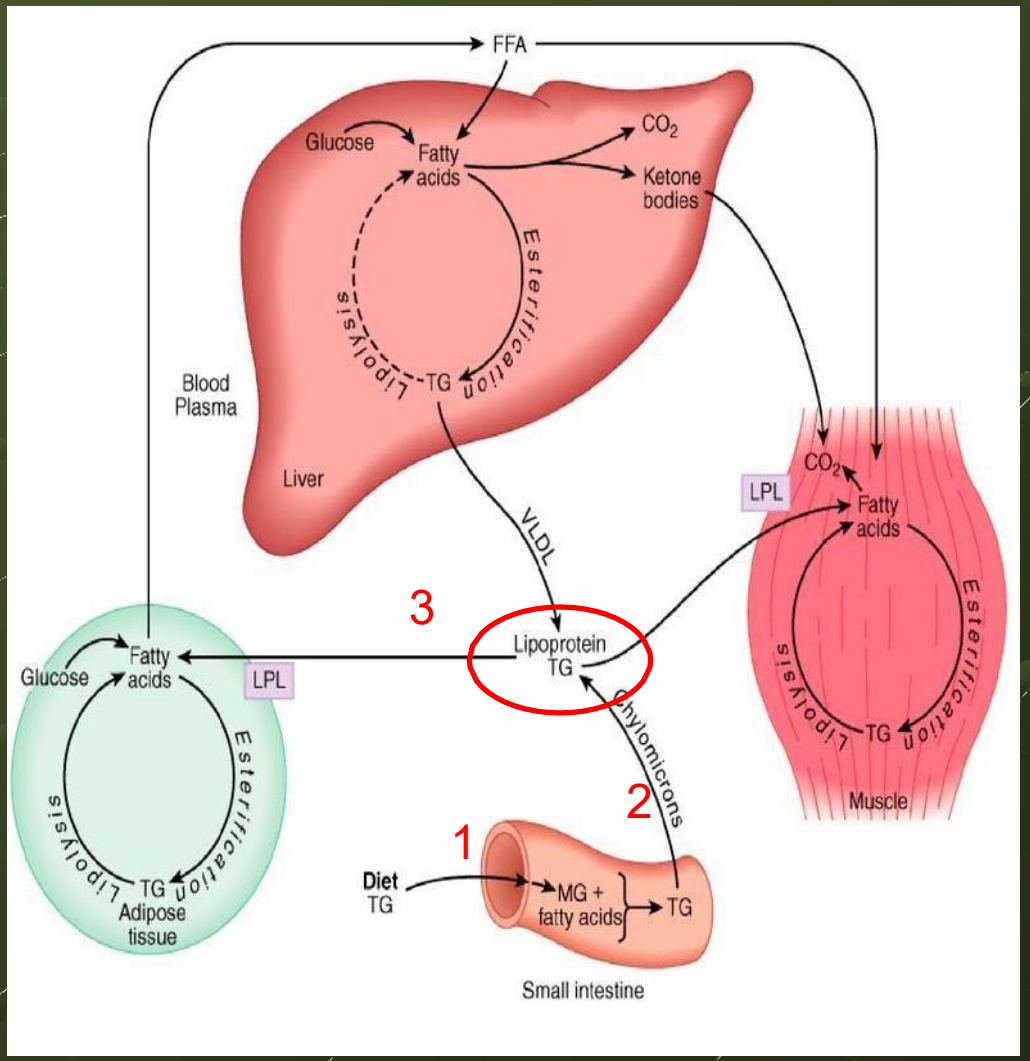


Η αναερόβια άσκηση χρησιμοποιεί μόνο γλυκόζη για καύσιμο. Καθώς οι δραστηριότητες γίνονται πιο αερόβιες, το σώμα μπορεί να χρησιμοποιήσει λιπαρά οξέα και, σε μικρό βαθμό, αμινοξέα, για την παραγωγή ενέργειας.*https://openoregon.pressbooks.pub/nutritionscience/chapter/10b-fuel-sources-exercise/*

Dietary lipids

Τα λιπίδια στη διατροφή (1) είναι κυρίως τριακυλογλυκερόλες και υδρολύονται σε μονοακυλογλυκερόλες και λιπαρά οξέα στο έντερο (2), στη συνέχεια επανεστεροποιούνται στον εντερικό βλεννογόνο.

Είναι ενοποιημένα με πρωτεΐνη (σχηματίζουν λιποπρωτεΐνες)
(3) και εκκρίνεται στο λεμφικό σύστημα και στην κυκλοφορία του αίματος ως χυλομικρά, η μεγαλύτερη από τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος.



Η τριακυλογλυκερόλη του λιπώδους ιστού είναι το κύριο απόθεμα καυσίμου του σώματος

Η τριακυλογλυκερόλη του λιπώδους ιστού υδρολύεται (λιπόλυση) σε γλυκερόλη και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα απελευθερώνονται στην κυκλοφορία.
Η γλυκερόλη είναι ένα υπόστρωμα για τη γλυκονεογένεση (σύνθεση γλυκόζης).
Τα λιπαρά οξέα μεταφέρονται δεσμευμένα στην αλβουμίνη ορού. Προσλαμβάνονται από τους περισσότερους ιστούς (αλλά όχι από τον εγκέφαλο ή τα ερυθροκύτταρα) και είτε εστεροποιούνται σε τριακυλογλυκερόλες για αποθήκευση είτε οξειδώνονται ως καύσιμο.

Γιατί τα ερυθροκύτταρα δεν προσλαμβάνουν λιπαρά οξέα;

- **Απουσία μιτοχονδρίων: Τα ώριμα ερυθροκύτταρα δεν έχουν μιτοχόνδρια, άρα δεν μπορούν να οξειδώσουν λιπαρά οξέα μέσω β-οξείδωσης ή TCA.**
- **Αναερόβιος μεταβολισμός: Λειτουργούν αποκλειστικά μέσω γλυκόλυσης, παράγοντας ATP χωρίς οξυγόνο.**
- **Δομική απλότητα: Είναι σχεδιασμένα για μεταφορά οξυγόνου, όχι για ενεργειακή μεταβολική ευελιξία.**

Γιατί ο εγκέφαλος δεν προσλαμβάνει λιπαρά οξέα;

- **Αιματοεγκεφαλικός φραγμός (BBB): Είναι εξαιρετικά επιλεκτικός και αποτρέπει τη διέλευση μορίων όπως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα.**
- **Απουσία ενζυμικού εξοπλισμού: Οι νευρώνες δεν διαθέτουν επαρκή β-οξειδωτικά ένζυμα για την πλήρη οξείδωση λιπαρών οξέων.**
- **Ενεργειακή προτεραιότητα: Ο εγκέφαλος εξαρτάται σχεδόν αποκλειστικά από γλυκόζη για άμεση παραγωγή ATP. Σε παρατεταμένη νηστεία, χρησιμοποιεί κετονικά σώματα (παραγόμενα από λιπαρά οξέα στο ήπαρ), όχι τα ίδια τα λιπαρά οξέα.**

Ιστός	Αιτία μη πρόσληψης λιπαρών οξέων
Εγκέφαλος	BBB + έλλειψη ενζύμων + εξάρτηση από γλυκόζη
Ερυθροκύτταρα	Απουσία μιτοχονδρίων + αναερόβια γλυκόλυση

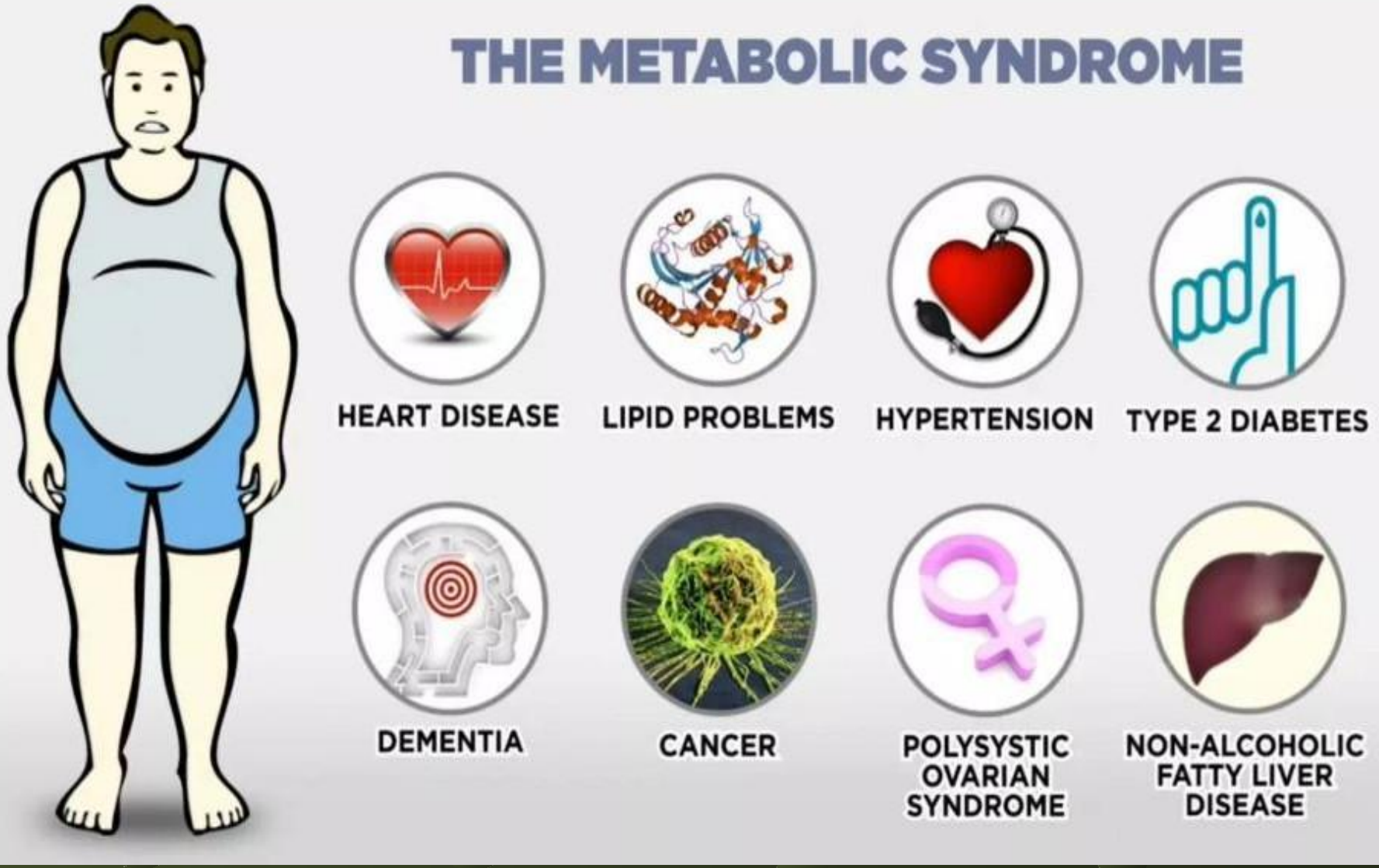
Summary of the major metabolic features of the principal organs

Organ	Major Pathways	Main Substrates	Major Products Exported
Liver	Glycolysis, gluconeogenesis, lipogenesis, β-oxidation, citric acid cycle, ketogenesis, lipoprotein metabolism, drug metabolism, synthesis of bile salts, urea, uric acid, cholesterol, plasma proteins	Free fatty acids, glucose (in fed state), lactate, glycerol, fructose, amino acids, alcohol	Glucose, triacylglycerol in VLDL, ketone bodies, urea, uric acid, bile salts, cholesterol, plasma proteins
Brain	Glycolysis, citric acid cycle, amino acid metabolism, neurotransmitter synthesis	Glucose, amino acids, ketone bodies in prolonged starvation	Lactate, end products of neurotransmitter metabolism
Heart	β-Oxidation and citric acid cycle	Ketone bodies, free fatty acids, lactate, chylomicron and VLDL triacylglycerol, some glucose	–
Adipose tissue	Lipogenesis, esterification of fatty acids, lipolysis (in fasting)	Glucose, chylomicron and VLDL triacylglycerol	Free fatty acids, glycerol
Fast twitch muscle	Glycolysis	Glucose, glycogen	Lactate, (alanine and ketoacids in fasting)
Slow twitch muscle	β-Oxidation and citric acid cycle	Ketone bodies, chylomicron and VLDL triacylglycerol	–
Kidney	Gluconeogenesis	Free fatty acids, lactate, glycerol, glucose	Glucose

METABOLIC DISORDERS

CONGENITAL	ACQUIRED AND CONGENITAL
Inborn errors of metabolism	Diabetes
1. Carbohydrate Metabolism	Obesity
Galactosemia	Dyslipidemia
Lactose Intolerance	Hipolipidemia
Lactic Acidosis	Hyperthyroidism
Glycogen Storage Diseases	Hypoparathyroidism
Fructose Intolerance	Hypothyroidism
Mucopolysaccharadoses	Cushing's syndrome
2. Amino Acid Metabolism	Hyperuricemia
Aminoacidopathies	Hemochromatosis
Organic Acidopathies	Hyperparathyroidism
Urea Cycle Defects	
3. Lipid Metabolism	
Fatty Acid Oxidation Defects	
Sphingolipidoses	

The most common metabolic disorders in the world



Η αύξηση του λόγου AMP/ATP ενεργοποιεί την AMPK. Ποια απόκριση είναι περισσότερο συμβατή με τον ρόλο της;

Α. Αύξηση της λιπογένεσης και της πρωτεϊνοσύνθεσης.
Β. Μείωση της οξείδωσης λιπαρών οξέων και της παραγωγής ATP.
Γ. Αύξηση της σύνθεσης χοληστερόλης και γλυκογόνου.
Δ. Ενίσχυση του αναβολισμού και περιορισμός του καταβολισμού.
Ε. Ενίσχυση της παραγωγής ATP και περιορισμός βιοσυνθέσεων που καταναλώνουν ATP.

Ποιες ηπατικές διεργασίες συμβάλλουν στη διατήρηση της γλυκόζης του αίματος κατά την πρώιμη νηστεία;

Α. Γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση.

Β. Γλυκογονοσύνθεση και γλυκόλυση.

Γ. Λιπογένεση και σύνθεση χοληστερόλης.

Δ. Β-οξείδωση και καθαρή μετατροπή του ακετυλο-CoA σε γλυκόζη.

Ε. Κετογένεση και μετατροπή των κετονικών σωμάτων σε γλυκόζη.

Ποια πρόταση περιγράφει σωστά την παραγωγή ATP κατά μια πολύ έντονη προσπάθεια διάρκειας περίπου 30 δευτερολέπτων;

Α. Το αερόβιο σύστημα παραμένει ανενεργό μέχρι το τρίτο λεπτό.
Β. Χρησιμοποιείται αποκλειστικά το σύστημα ATP–φωσφοκρεατίνης.
Γ. Η αναερόβια γλυκόλυση αποδίδει περισσότερο ATP ανά γλυκόζη από την πλήρη αερόβια οξείδωση.
Δ. Συμμετέχουν πολλαπλά ενεργειακά συστήματα και η αναερόβια γλυκόλυση συμβάλλει στη γρήγορη παραγωγή ATP.
Ε. Η οξείδωση λιπαρών οξέων αποτελεί τη μοναδική πηγή ATP.

Ποιος συνδυασμός ιστού και ενεργειακών καυσίμων είναι σωστός σε παρατεταμένη νηστεία;

Α. Εγκέφαλος — λιπαρά οξέα ως κύριο καύσιμο.
Β. Εγκέφαλος — γλυκόζη και κετονικά σώματα.
Γ. Ώριμα ερυθροκύτταρα — κετονικά σώματα.
Δ. Ώριμα ερυθροκύτταρα — λιπαρά οξέα.
Ε. Ήπαρ — τα κετονικά σώματα που το ίδιο παράγει.

Suggested reading

- **Lehninger - Principles of Biochemistry**
  Part II (introduction), 15.1, 15.2
- **Harper's Illustrated Biochemistry**
  Chapter 14

Thank you for your attention!