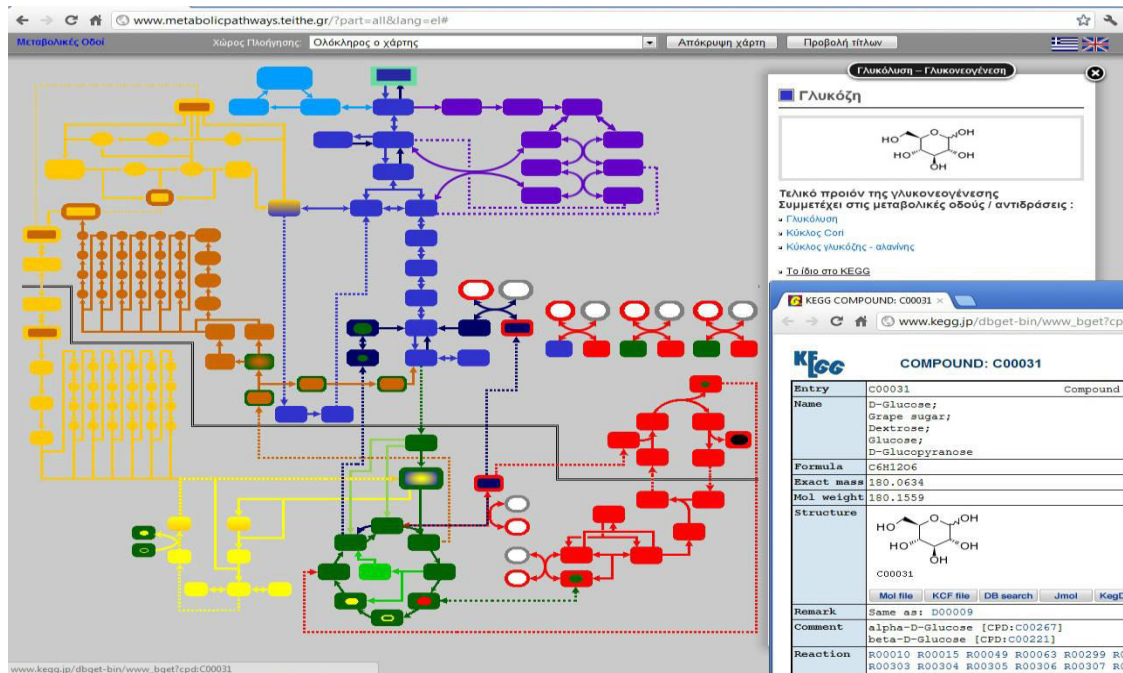




ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

<< ΝΕΟΣ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΧΑΡΤΗΣ >>



ΕΚΠΟΝΗΣΗ : ΝΤΑΣΙ ΙΝΟ

ΚΟΥΦΟΥΔΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ :

ΣΤΑΥΡΟΣ ΚΑΛΟΓΙΑΝΝΗΣ

ΣΥΝ-ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΙΩΝΑΣ ΠΑΓΚΑΛΟΣ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2014

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον καθηγητή του τμήματος Διατροφής και Διαιτολογίας, κ. Σταύρο .Καλογιάννη για την άριστη συνεργασία του, την καθοδήγησή του και το χρόνο που μου αφιέρωσε καθώς και τον κ. Ίωνα Πάγκαλο, καθηγητή του τμήματος Πληροφορικής για την πολύτιμη βοήθειά του στον προγραμματισμό της ιστοσελίδας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εργασία αυτή έχει στόχο τη δημιουργία ενός ηλεκτρονικού ιστοτόπου για να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο εκμάθησης και διδασκαλίας για τους φοιτητές του τμήματος Διατροφής και Διαιτολογίας καθώς και για όποιον ενδιαφέρεται να αναζητήσει πληροφορίες σχετικά με τους κύριους μεταβολικούς δρόμους του ανθρώπινου μεταβολισμού. Ο νέος προτεινόμενος μεταβολικός χάρτης προστίθεται σε μια ήδη μακριά λίστα πολύτιμων μεταβολικών χαρτών αλλά έχει κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που τον καθιστούν χρήσιμο διδακτικό εργαλείο για τη διδασκαλία του μεταβολισμού της ενέργειας. Το πρόγραμμα αυτό αποσκοπεί να προσεγγίσει την πολυπλοκότητα του ανθρώπινου μεταβολισμού. Έτσι, περιγράφονται σε αυτό οι κύριοι μεταβολικοί δρόμοι, η αλληλεξάρτηση μεταξύ των αναβολικών και καταβολικών οδών, η δράση των ενζύμων, οι κοινές πορείες πολλών μεταβολικών καθώς και ένας μεγάλος αριθμός αντιδράσεων.

Ολοκληρώνοντας, η ανάρτηση του προγράμματος αυτού στο διαδικτυακό χώρο όσο και η μετάφρασή του στην αγγλική γλώσσα, κρίθηκε απαραίτητη για τη διευκόλυνση της πρόσβασης των χρηστών παγκοσμίως, όπως και η προσθήκη νέων δυνατοτήτων. Ωστόσο έλαβαν χώρα ορισμένες απαραίτητες βελτιώσεις και τροποποιήσεις, ώστε το πρόγραμμα να επιτυγχάνει καλύτερα τους στόχους του. Οι αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν, αφορούν στη βελτίωση της λειτουργικότητας του ιστότοπου, στην κατανόηση του αντικειμένου αλλά και στην γραφική παρουσίαση ενώ η κεντρική ιδέα παρέμεινε αναλλοίωτη. Συγκεκριμένα, αλλαγές έγιναν στις επισημάνσεις αντιδράσεων και ενζύμων, στην βελτίωση της εικόνας της κεντρικής σελίδας της εφαρμογής, στην προσθήκη πλαισίων διαχωρισμού των μεταβολικών οδών και στη βελτίωση της εικόνας των αντιδράσεων και των ενζύμων. Ακόμη η χρήση κωδικών ονομασιών από τον ιστοτόπο του Kegg και η αντιστοίχιση τους με τους συνδέσμους που ανοίγουν σε νέο παράθυρο, αποτέλεσε μια νέα προσθήκη στην κατεύθυνση αυτή. Κλείνοντας η διαδικασία ολοκληρώθηκε με τον τελικό αναλυτικό έλεγχο της εφαρμογής μέχρι την δημοσιοποίηση της στο διαδίκτυο, όπου και είναι πλέον διαθέσιμο στους ενδιαφερόμενους χρήστες και φοιτητές.

## Πίνακας περιεχομένων

<b>1. Εισαγωγή</b>	.....
<b>2. Ο ανθρώπινος μεταβολισμός σε σχέση με την επιστήμη της διατροφής</b>	.....
2.1	Οι ενεργειακές-μεταβολικές απαιτήσεις του κάθε ατόμου είναι άμεσα εξαρτώμενες από τρεις βασικές παραμέτρους .....
2.2	Τα στάδια του καταβολισμού.....
<b>3. Μεταβολικοί δρόμοι</b>	.....
3.1	Οι μηχανισμοί των μεταβολικών δρόμων.....
3.2	Οι κυριότερες μεταβολικές πορείες.....
3.2.1	Η γλυκόλυση .....
3.2.2	Ο κύκλος του κιτρικού οξέος (κύκλος του Krebs).....
3.2.3	Ο κύκλος του γλυοξυλικού οξέος
3.2.4	Η πορεία των φωσφορικών πεντοζών
3.2.5	Η γλυκονεογένεση
3.2.6	Η σύνθεση και η αποικοδόμηση του γλυκογόνου
3.2.7	Η σύνθεση και ο καταβολισμός των λιπαρών οξέων
3.2.8	Η β- οξειδωση.....
3.2.9	Ο κύκλος της ουρίας .....
3.2.10	Τα κετόνικά σώματα .....
<b>4. Οι κυριότεροι μεταβολικοί χάρτες</b>	.....
4.1	Μεταβολικός Χάρτης KEGG .....
4.2	Διαδραστικός χάρτης αναζήτησης (iPath).....
4.3	Βιοχημικός χάρτης Roche .....
4.4	Μεταβολικός χάρτης IUBMB-Sigma-Nicholson.....
4.5	Μεταβολικός Χάρτης του πανεπιστημίου Fernando Pessoa .....
4.6	Μεταβολικός χάρτης του εθνικού κέντρου ανθρωπίνου γονιδιώματος της Σαγκάης (Κίνα). .....
4.7	Εγκυκλοπαίδεια μεταβολικών δρόμων του πανεπιστήμιο της Μινεσότα ....
4.8	Εγκυκλοπαίδεια μεταβολικών δρόμων MetaCyc.....
4.9	Μεταβολικός χάρτης του πανεπιστημίου του Akron.....
4.10	Μεταβολικός χάρτης του πανεπιστημίου του Pittsburgh .....
<b>5. Ο νέος προτεινόμενος μεταβολικός χάρτης</b>	.....
<b>6. Αποτελέσματα και Συμπεράσματα</b>	.....
<b>Διαδικτυακές - Βιβλιογραφικές πηγές</b>	.....

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βασική στρατηγική του μεταβολισμού είναι να παράγει ATP, αναγωγική ισχύ και δομικές μονάδες για τις βιοσυνθέσεις. Το πολύπλοκο αυτό δίκτυο αντιδράσεων ελέγχεται με αλλοστερικές αλληλεπιδράσεις και αντιστρεπτές ομοιοπολικές τροποποιήσεις των ενζύμων, όπως και αλλαγές στις ποσότητες τους, με τη διαμερισματοποίηση και με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ μεταβολικά διακριτών οργάνων. Το ένζυμο που καταλύει το καθοριστικό βήμα σε μια πορεία, είναι συνήθως η πλέον σημαντική θέση ελέγχου, όπως για παράδειγμα η φωσφοφρουκτοκινάση στη γλυκόλυση και η καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA στη σύνθεση των λιπαρών οξέων. Αντίθετες πορείες, όπως η γλυκονεογένεση και η γλυκόλυση, ρυθμίζονται αντίστροφα έτσι ώστε η μια πορεία να είναι σε ηρεμία όταν η άλλη είναι σε πλήρη δράση. Ένα άλλο ζεύγος αντίθετης αλληλουχίας αντιδράσεων, η σύνθεση και η αποικοδόμηση του γλυκογόνου, ελέγχεται συντονισμένα από έναν καταρράκτη αντιδράσεων με ορμονικό έναυσμα, που οδηγεί ταυτόχρονα στη φωσφορυλίωση της συνθάσης και της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου. Ο ρόλος της διαμερισματοποίησης στον έλεγχο σκιαγραφήθηκε με τις αντίθετες τύχες των λιπαρών οξέων στο κυτταροδιάλυμα και στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων.

Οι μεταβολικές διεργασίες του εγκεφάλου, των μυών, του λιπώδους ιστού και του ήπατος είναι πολύ διαφορετικές. Η γλυκόζη είναι απαραίτητως το μοναδικό καύσιμο για τον εγκέφαλο σ' ένα καλά διατρεφόμενο άτομο. Κατά τη διάρκεια ασπίας, τα κετονοσώματα (ακετοξικό και 3-υδροξυβουτυρικό) γίνονται το προνομιακό καύσιμο για τον εγκέφαλο. Ο μυς χρησιμοποιεί γλυκόζη, λιπαρά οξέα και κετονοσώματα ως καύσιμο, και συνθέτει γλυκογόνο ως αποθεματικό καύσιμο για τις δικές του ανάγκες. Ο λιπώδης ιστός είναι ειδικός για τη σύνθεση, αποθήκευση και κινητοποίηση των τριακυλογλυκερολών. Οι ποικίλες μεταβολικές δράσεις του ήπατος υποστηρίζουν τα άλλα όργανα. Το ήπαρ μπορεί ταχέως να κινητοποιήσει γλυκογόνο και να προβεί σε γλυκονεογένεση για να προσφέρει τη γλυκόζη που χρειάζονται τα άλλα όργανα. Αυτό παίζει επίσης έναν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων. Όταν τα καύσιμα είναι άφθονα,

λιπαρά οξέα συντίθενται, εστεροποιούνται και στέλνονται από το ήπαρ στον λιπώδη ιστό με τη μορφή της πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDL). Στην κατάσταση ασιτίας όμως, τα λιπαρά οξέα μετατρέπονται στο ήπαρ σε κετονοσώματα. Οι δραστηριότητες των οργάνων αυτών ολοκληρώνονται από ορμόνες. Η ινσουλίνη σηματοδοτεί τη κατάσταση τροφοδοσίας: αυτή διεγείρει τον σχηματισμό του γλυκογόνου και των τριακυλογλυκερολών, καθώς και τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Αντίθετα, η γλυκαγόνη σηματοδοτεί ένα χαμηλό επίπεδο γλυκόζης στο αίμα: αυτή διεγείρει τον καταβολισμό του γλυκογόνου και τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ, καθώς και την υδρόλυση των τριακυλογλυκερολών στον λιπώδη ιστό. Οι επιδράσεις της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης στα καύσιμα είναι όμοιες με εκείνες της γλυκαγόνης, με τη διαφορά ότι ο μυς είναι ο κύριος στόχος τους παρά το ήπαρ.

Το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα ενός καλά διατρεφόμενου ατόμου, κυμαίνεται κανονικά από 80 mg/100 ml έως 120 mg/100 ml. Μετά από ένα γεύμα, η άνοδος του επιπέδου της γλυκόζης στο αίμα οδηγεί σε αυξημένη έκκριση της ινσουλίνης και ελαττωμένη έκκριση γλυκαγόνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση γλυκογόνου στους μυς και το ήπαρ. Η αυξημένη είσοδος της γλυκόζης στον λιπώδη ιστό προμηθεύει με 3-φωσφορική γλυκερόλη για τη σύνθεση των τριακυλογλυκερολών. Τα φαινόμενα αυτά αντιστρέφονται όταν το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα πέφτει, μερικές ώρες αργότερα. Γλυκόζη παράγεται στη συνέχεια από αποικοδόμηση του γλυκογόνου και με τη γλυκονεογενετική πορεία, ενώ λιπαρά οξέα απελευθερώνονται με την υδρόλυση των τριακυλογλυκερολών. Το ήπαρ και οι μύες χρησιμοποιούν μετά τα λιπαρά οξέα, αντί της γλυκόζης, για να ικανοποιήσουν τις δικές τους ενεργειακές ανάγκες, έτσι ώστε η γλυκόζη να διατηρείται για χρήση από τον εγκέφαλο και άλλους ιστούς οι οποίοι είναι σε μεγάλο βαθμό εξαρτώμενοι απ' αυτή. Οι μεταβολικές προσαρμογές κατά την ασιτία είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να μειώνουν πολύ την αποικοδόμηση πρωτεΐνης. Μεγάλα ποσά κετονοσωμάτων παράγονται στο ήπαρ από λιπαρά οξέα και απελευθερώνονται στο αίμα μέσα σε λίγες μέρες μετά την έναρξη της νηστείας. Μετά από αρκετές εβδομάδες ασιτίας, τα κετονοσώματα γίνονται το κύριο καύσιμο του εγκεφάλου. Η μειωμένη ανάγκη για γλυκόζη ελαττώνει τον

ρυθμό αποικοδόμησης του μυός, και έτσι η πιθανότητα της επιβίωσης αυξάνεται.

Ο σακχαρώδης διαβήτης, η πλέον σοβαρή μεταβολική νόσος, προέρχεται από ανεπάρκεια ινσουλίνης και περίσσεια γλυκαγόνης. Η έλλειψη ινσουλίνης ελαττώνει την είσοδο γλυκόζης στα κύτταρα και τη χρησιμοποίησή της. Η περίσσεια γλυκαγόνης αυξάνει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Το αυξημένο επίπεδο γλυκόζης στο αίμα οδηγεί σε αποβολή μεγάλου όγκου ούρων, πλούσιων σε γλυκόζη. Οι τριακυλογλυκερόλες κινητοποιούνται, και παράγονται κετονοσώματα σε μη φυσιολογική έκταση. Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του διαβήτη είναι η αλλαγή στο χρησιμοποιούμενο καύσιμο, από υδατάνθρακες σε λίπη. Η επιταχυνόμενη παραγωγή κετονοσωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε οξέωση, κώμα και θάνατο. Η αιμοσφαιρίνη  $A_{1c}$ , ένα σύμπλοκο που παράγεται από μη ενζυμική προσθήκη γλυκόζης στο αμινο-τελικό άκρο της  $\beta$ -αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης, είναι ένας πολύτιμος δείκτης του επιπέδου της γλυκόζης στο αίμα για μια περίοδο αρκετών εβδομάδων.

## **2. Ο ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

Η Βιοχημεία έχει ως αντικείμενο μελέτης το κυτταρικό και το μοριακό επίπεδο. Προσπαθεί να περιγράψει τη υποκυτταρική δομή και τα οργανίδια του κυττάρου επί τη βάση συσχετίσεων μεγαλομορίων και να κατανοήσει εν τέλει τη δομή τους εξ ενός αθροίσματος δομικών λίθων

Τα κύτταρα απαιτούν συνεχή παροχή ενέργειας για να δημιουργούν και να συντηρούν τη βιολογική τάξη που τα διατηρεί στη ζωή. Η ενέργεια προέρχεται από την ενέργεια των μορίων της τροφής, τα οποία χρησιμεύουν ως καύσιμα για τα κύτταρα. Ένα μέσο γεύμα περιέχει και τις τρεις μεγάλες κατηγορίες θρεπτικών υλών, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπη.

- Οι υδατάνθρακες: είναι αλδεϋδικές ή κετονικές ενώσεις με πολλαπλές υδροξυλικές ομάδες. Χρησιμεύουν ως καύσιμα, ως αποθήκες ενέργειας, ως μεταβολικά ενδιάμεσα και ως βασική δομική μονάδα του DNA και του RNA. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι οι μονάδες των υδατανθράκων στις κυτταρικές επιφάνειες είναι ενώσεις-κλειδιά στη διεργασία αναγνώρισης κυττάρου από κύτταρο, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης.
- Οι πρωτεΐνες: διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε όλες ουσιαστικά τις βιολογικές διεργασίες. Σχεδόν όλοι οι καταλύτες στα βιολογικά συστήματα είναι πρωτεΐνες που λέγονται ένζυμα. Επομένως οι πρωτεΐνες καθορίζουν το σκηνικό των χημικών μετασχηματισμών στα κύτταρα. Οι πρωτεΐνες επιτελούν μια μεγάλη ποικιλία άλλων λειτουργιών, όπως μεταφορά και αποθήκευση ουσιών, κατεύθυνση της κίνησης, μηχανική υποστήριξη, ανοσολογική προστασία, διεγερσιμότητα των κυττάρων, ολοκλήρωση του μεταβολισμού και ελέγχου της ανάπτυξης και της διαφοροποίησης.
- Τα λίπη : προσλαμβάνονται με τις ζωικές ή φυτικές τροφές, ενώ μικρό ποσοστό τους συνθέτετε από τον οργανισμό από τους υδατάνθρακες. Αποτελούν την πλέον συμπυκνωμένη πηγή ενεργειακής μορφής για τον οργανισμό και του παρέχουν τα απαραίτητα λιπαρά οξέα. Εκτός του ότι τα λίπη χρησιμοποιούνται ως τροφικά μόρια, έχουν αναντικατάστατο ρόλο από το γεγονός ότι αποτελούν την κύρια αποθηκευτική ύλη. Η χοληστερίνη αποτελεί σημαντικό παράγοντα των μεμβρανών και μητρική



ένωση των στεροειδών. Το αραχιδονικό είναι η μητρική ένωση των προσταγλαδινών και άλλων σπουδαίων βιολογικών σωμάτων, ενώ πιο πολύπλοκα λιπίδια, γλυκολιπίδια και φωσφολιπίδια αποτελούν δομικά συστατικά των βιολογικών μεμβρανών.

Μετά την πρόσληψη της τροφής ακολουθεί η πέψη, κατά την οποία οι τροφές με μηχανική και χημική επεξεργασία διασπώνται σε μικρότερα μόρια τα οποία μπορούν να απορροφηθούν από τον οργανισμό. Τα ζωικά κύτταρα παράγουν ATP με δυο τρόπους: ο πρώτος συνιστάται σε μία σειρά ενζυμικά καταλυόμενων αντιδράσεων που γίνονται στο κυτταροδιάλυμα και καταλήγουν σε μερική αποδόμηση των τροφών ενώ ο δεύτερος περιλαμβάνει ένα σύνολο αντιδράσεων που εξελίσσονται στα μιτοχόνδρια και χρησιμοποιούν την ενέργεια ενεργοποιημένων μορίων-φορέων για να προωθήσουν την παραγωγή ATP.

### **2.1 Οι ενεργειακές-μεταβολικές απαιτήσεις του κάθε ατόμου είναι άμεσα εξαρτώμενες από τρεις βασικές παραμέτρους.**

- Τη θερμογεννητική επίδραση των τροφών.  
Η πρόσληψη των θρεπτικών ουσιών ακολουθείται από την αύξηση των καύσεων και ο βασικός μεταβολισμός αυξάνει επί τις % ανάλογα με το είδος της τροφής και των θρεπτικών συστατικών που καταναλώνονται (πρωτεΐνες , λίπη , υδατάνθρακες).
- Την καθημερινή φυσική δραστηριότητα.  
Η μυϊκή εργασία η οποία επηρεάζει άμεσα και αυξάνει τον Β.Μ. αυξάνοντας τη παραγωγή της ενέργειας. Επίσης κατά την πνευματική εργασία η τιμή του βασικού μεταβολισμού παρουσιάζει μικρή αύξηση διότι σημειώνεται αύξηση του μυϊκού τόνου. Σε αντίθεση με τον ύπνο και την νάρκωση, που δεν υπάρχει μυϊκός τόνος, ο μεταβολισμός παρουσιάζει την χαμηλότερη του τιμή ακόμα και πιο κάτω από τον βασικό μεταβολισμό.
- Το βασικό μεταβολισμό.  
Οι ανάγκες σε ενέργεια περιορίζονται στο ελάχιστο εάν ο οργανισμός δεν

εκτελεί τις πλήρεις λειτουργίες του αλλά μόνο τις βασικές, δηλαδή τις απαραίτητες για την διατήρηση στη ζωή, συνεχίζοντας όμως να είναι σε ετοιμότητα για αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα. Ο βασικός μεταβολισμός δεν είναι ο ίδιος σε όλα τα άτομα ποικίλει διότι επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, τόσο φυσιολογικούς όσο και παθοφυσιολογικούς.

## **2.2 Τα στάδια του καταβολισμού.**

Στο **πρώτο στάδιο** του καταβολισμού τα μακρομόρια υδρολύονται στις δομικές τους ομάδες : οι πρωτεΐνες υδρολύονται σε αμινοξέα, γλυκερόλη και σε άλλα συστατικά. Στο στάδιο αυτό δεν παράγεται χρήσιμη ενέργεια για το κύτταρο.

Στο **δεύτερο στάδιο** διασπώνται περαιτέρω σε απλούστερα μόρια, κυριότερο των οποίων είναι η ακέτυλο ομάδα που φέρεται από το συνένζυμο A. Στο στάδιο αυτό παράγεται μικρή ποσότητα βιολογικά εύχρηστης ενέργειας.

Τελικά η ακέτυλο ομάδα όπως επίσης και ορισμένα άλλα προϊόντα του δεύτερου σταδίου, εισέρχονται στο **τρίτο στάδιο** του καταβολισμού, όπου διασπώνται πλήρως σε νερό και διοξείδιο του άνθρακα. Στο στάδιο αυτό περιλαμβάνονται οι αντιδράσεις του κύκλου του Krebs και οι αντιδράσεις της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, το σύνολο των οποίων συνιστούν τις αντιδράσεις της αναπνοής. Απαραίτητη προϋπόθεση σε αυτό το στάδιο του καταβολισμού είναι η ύπαρξη του οξυγόνου δηλαδή οι αερόβιες συνθήκες.

### **3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΔΡΟΜΟΙ**

Μεταβολικός δρόμος είναι μια σειρά διαδοχικών ενζυμικών αντιδράσεων που οδηγεί στο σχηματισμό ενός συγκεκριμένου προϊόντος. Μεταβολίτες είναι τα αντιδρώντα, τα ενδιάμεσα και τα τελικά προϊόντα. Μεταβολικοί δρόμοι που οδηγούν στη διάσπαση πολύπλοκων μορίων χαρακτηρίζονται ως καταβολικοί. Η ελεύθερη ενέργεια που ελευθερώνεται στον καταβολισμό χρησιμοποιείται για την σύνθεση ATP, ενώ παράλληλα σχηματίζονται υδρογονωμένα συνένζυμα. Τα υδρογονωμένα συνένζυμα και το ATP χρησιμοποιούνται σε άλλους μεταβολικούς δρόμους που οδηγούν στη βιοσύνθεση νέων μορίων. Αυτοί οι μεταβολικοί δρόμοι χαρακτηρίζονται ως αναβολικοί. Όλοι οι μεταβολικοί δρόμοι είναι μη αντιστρεπτοί και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι είναι ισχυρά εξεργονικές διαδικασίες ( για το λόγο αυτό έχουν κατεύθυνση). Για την ομαλή λειτουργία του μεταβολικού δρόμου είναι απαραίτητη η δυνατότητα ρύθμισης. Η ρύθμιση γίνεται κατά κανόνα στο ένζυμο που καταλύει την πρώτη μη αντιστρεπτή αντίδραση του μεταβολικού δρόμου. Σημαντικό επίσης χαρακτηριστικό των μεταβολικών δρόμων είναι ότι λειτουργούν σε αυστηρά καθορισμένα οργανίδια του ευκαρυωτικού κυττάρου.

#### **3.1 Οι μηχανισμοί των μεταβολικών δρόμων.**

Το σύνολο των χημικών αντιδράσεων που πραγματοποιούνται μέσα στους οργανισμούς και που τους επιτρέπουν:

- α) να προμηθευτούν ενέργεια από το περιβάλλον τους ,
- β) να μετατρέψουν την ύλη (τροφές) σε ενδιάμεσα προϊόντα και σε πρόδρομες ουσίες των συστατικών τους και
- γ) να συνθέσουν τα μακρομόρια τους , όπως επίσης και διάφορα άλλα βιομόρια ειδικού βιολογικού ρόλου και ονομάζεται γενικός ή κύριος ενεργειακός μεταβολισμός.

Ο μηχανισμός αλληλεξάρτησης των μεταβολικών δρόμων αποτελείται από αντιδράσεις που καταλύονται από ένζυμα, συνήθως συνδέονται εν σειρά, έτσι ώστε το προϊόν μιας αντίδρασης να αποτελεί την πρώτη ύλη ή το υπόστρωμα της επόμενης αντίδρασης. Αυτές οι μακριές γραμμικές οδοί

αντιδράσεων, με την σειρά τους, αλληλοσυνδέονται η μια με την άλλη σχηματίζοντας ένα λαβύρινθο διαπλεκόμενων αντιδράσεων που επιτρέπουν στο κύτταρο να επιβιώνει, να αυξάνει και να αναπαράγεται.

Όλα τα συστατικά των ζωντανών οργανισμών βρίσκονται σε συνεχή ανακύκλωση, δηλαδή συνεχώς αυτά αποικοδομούνται και συνθέτονται, χωρίς να υπάρχει ισορροπία μεταξύ των δύο αυτών διεργασιών, τουλάχιστον για όσο χρόνο ζει ο οργανισμός. Το σύνολο των αντιδράσεων αποικοδόμησης ονομάζεται καταβολισμός και το σύνολο των αντιδράσεων σύνθεσης αναβολισμός. Παράλληλα είναι δυνατό να υπάρχουν και αντιδράσεις που εξυπηρετούν τόσο τον καταβολισμό όσο και τον αναβολισμό που ονομάζονται αμφιβολικές αντιδράσεις.

### **3. 2 Οι κυριότερες μεταβολικές πορείες.**

Μετά την πρόσληψη της τροφής ακολουθεί η πέψη, κατά την οποία οι τροφές με μηχανική και χημική επεξεργασία διασπώνται σε μικρότερα μόρια τα οποία μπορούν να απορροφηθούν από τον οργανισμό.

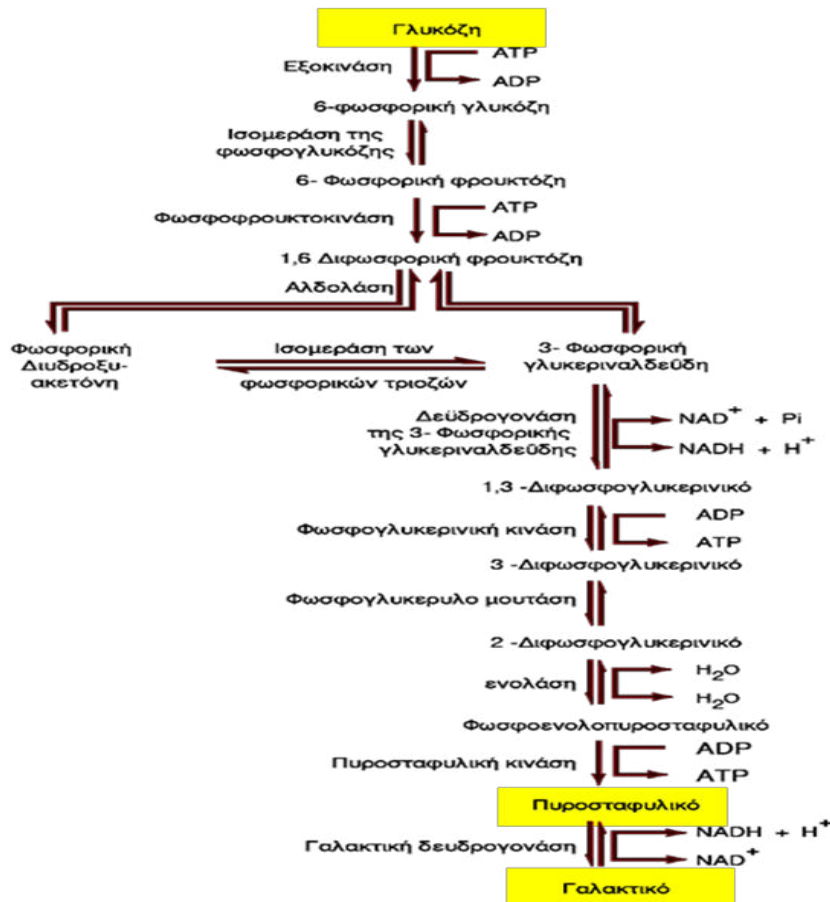
Οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια και οι πολυσακχαρίτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τα κύτταρα του οργανισμού είτε ως πηγή ενέργειας είτε ως πηγή δομικών λίθων ενώ για τη σύνθεση άλλων μορίων πρέπει προηγουμένως να αποδομηθούν σε μικρότερα μόρια. Οι διεργασίες αποδόμησης πρέπει να επενεργούν μόνο στις τροφές που τρώμε όχι στα μακρομόρια που βρίσκονται στο εσωτερικό των κυττάρων ενός οργανισμού. Επομένως, το πρώτο στάδιο στην ενζυμική αποδόμηση των μορίων των τροφών είναι η πέψη. Σε κάθε περίπτωση, κατά τη διάρκεια της πέψης τα μεγάλα πολυμερή μόρια των τροφών σπάζουν στις μονομερές υπομονάδες τους με την επίδραση ειδικών ενζύμων και έτσι οι πρωτεΐνες μετατρέπονται σε αμινοξέα, οι πολυσακχαρήτες σε σάκχαρα και τα λίπη σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Μετά την πέψη, τα μικρά οργανικά μόρια που προέρχονται από τις τροφές εισέρχονται στο κυτταροδιάλυμα, όπου γίνεται και η οξειδωση τους. Η οξειδωση τους πραγματοποιείται σε δύο περεταίρω στάδια του κυτταρικού μεταβολισμού – πρώτο η παραγωγή Ακέτυλο CoA, όπου αρχίζει η παραγωγή του στο κυτταροδιάλυμα και καταλήγει στο μιτοχόνδριο, και δεύτερο ο κύκλος του κιτρικού οξέος συμβαίνει αποκλειστικά στα μιτοχόνδρια

(θα εξεταστούν πιο κάτω οι διαδικασίες αυτές).

Σε μια φυσιολογική διατροφή, το 60% της γλυκόζης που καταναλώνεται με τις τροφές αποθηκεύεται στο ήπαρ και αργότερα απελευθερώνεται στην κυκλοφορία μέσω της σύνθεσης και της επακολούθησης αποδόμησης του γλυκογόνου.

### **3. 2. 1 Η γλυκόλυση.**

Αυτή η αλληλουχία αντιδράσεων στο κυτταροδιάλυμα μετατρέπει τη γλυκόζη σε δύο μόρια πυροσταφυλικού με την συνακόλουθη παραγωγή δύο μορίων ATP και δύο μορίων NADH. Το NAD<sup>+</sup> που καταναλώνεται στην αντίδραση η οποία καταλύεται από την αφυδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης, πρέπει να αναγεννηθεί προκειμένου η γλυκόλυση να προχωρήσει. Κάτω από αναερόβιες συνθήκες, όπως στον σκελετικό μυ σε κατάσταση υψηλής δραστηριότητας, αυτό επιτυγχάνεται με την αναγωγή του πυροσταφυλικού προς γαλακτικό. Εναλλακτικά, κάτω από αερόβιες συνθήκες, το NAD<sup>+</sup> αναγεννάται με τη μεταφορά των ηλεκτρονίων από το NADH προς το οξυγόνο δια μέσου της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων (αναπνευστικής αλυσίδας). Η γλυκόλυση εξυπηρετεί δύο βασικούς σκοπούς: αποικοδομεί τη γλυκόζη για να παράγει ATP και προμηθεύει ανθρακικούς σκελετούς για βιοσυνθέσεις. Ο ρυθμός μετατροπής της γλυκόζης σε πυροσταφυλικό ρυθμίζεται έτσι που να εξυπηρετεί τις δύο αυτές ανάγκες.



**Εικόνα 3. 2.1.1 : Ο μεταβολισμός της γλυκόλυσης**

Η φωσφοφρουκτοκινάση, καταλύει το καθοριστικό βήμα στη γλυκόλυση, είναι η περισσότερο σημαντική θέση ελέγχου. Υψηλά επίπεδα ATP αναστέλλουν τη φωσφοφρουκτοκινάση. Η ανασταλτική αυτή δράση ενισχύεται από το κιτρικό οξύ και αναιρείται από το AMP. Έτσι, ο ρυθμός της γλυκόλυσης εξαρτάται από την ανάγκη για ATP που σηματοδοτείται από τον λόγο ATP/AMP, και από την ανάγκη για δομικές μονάδες που σηματοδοτείται από το επίπεδο του κιτρικού.

### **3. 2. 2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος (κύκλος του Krebs).**

Η κοινή αυτή πορεία για την οξείδωση των καυσίμων μορίων υδατανθράκων, αμινοξέων και λιπαρών οξέων πραγματοποιείται στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων. Τα περισσότερα από τα καύσιμα εισέρχονται στον κύκλο ως ακετυλο-CoA. Η πλήρους οξείδωση μιας ακετυλομάδας παράγει ένα μόριο GTP, τρία μόρια NADH και ένα μόριο FADH<sub>2</sub>. Τα τέσσερα ζεύγη ηλεκτρονίων μεταφέρονται στη συνέχεια στο οξυγόνο, δια μέσου της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων (αναπνευστική αλυσίδα), με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας βαθμίδωσης πρωτονίων η οποία καθοδηγεί τη

σύνθεση έντεκα μορίων ATP. Το NADH και το FADH<sub>2</sub> οξειδώνονται μόνον εάν το ADP φωσφορυλιώνεται ταυτόχρονα προς ATP. Η στενή αυτή σύζευξη, καλούμενη αναπνευστικός έλεγχος, εξασφαλίζει ότι ο ρυθμός του κύκλου του κιτρικού οξέος εναρμονίζεται με την ανάγκη για ATP. Η επάρκεια σε ATP έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας τριών ενζύμων στον κύκλο, της συνθάσης του κιτρικού, της αφυδρογονάσης του ισοκιτρικού και της αφυδρογονάσης του α-κετογλουταρικού. Ο κύκλος του κιτρικού οξέος έχει επίσης αναβολικό ρόλο προμηθεύει ενδιάμεσα για βιοσυνθέσεις, όπως το ηλεκτρυλο-CoA για τη σύνθεση των πορφυρινών.

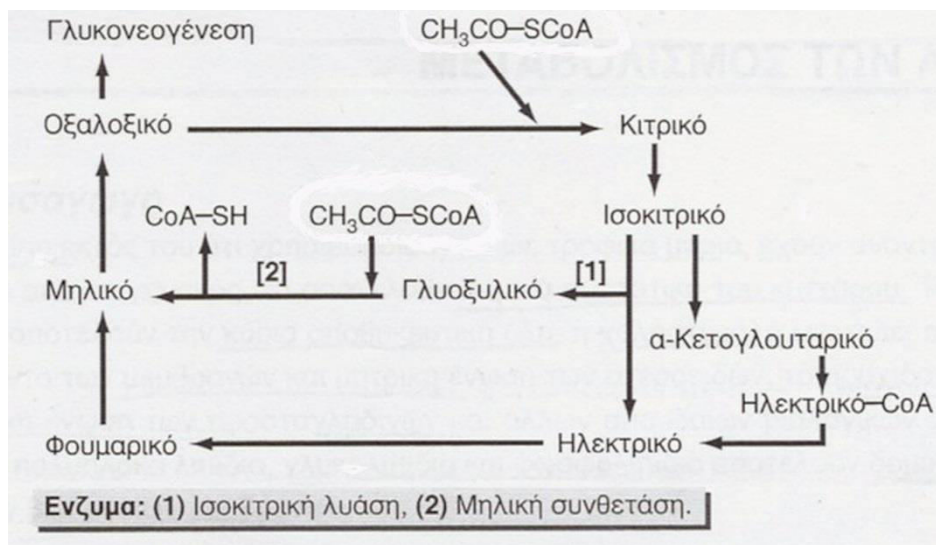


**Εικόνα 2. 2. 2.1 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος**

Σημαντική αντίδραση αποτελεί η μετατροπή του πυροσταφυλικού σε ακέτυλο –coA (σημαντικό υπόστρωμα για την πραγματοποίηση του κύκλου) όπου πραγματοποιείται μέσα στο μιτοχόνδριο και αποτελεί την σύνδεση της γλυκόλυσης με τον κύκλο του κιτρικού οξέος. Η αντίδραση καταλύεται από ένα πολυενζυμικό σύστημα, την πυροσταφυλική δεϋδρογονάση. Επίσης σημαντικό μεταβολίτη αποτελεί το μηλικό που θεωρείται το τελικό προϊόν και συγχρόνως η αφετηρία του κύκλου ,ένζυμο της αντίδρασης αποτελεί η μηλική δεϋδρογονάση .

### 3. 2. 3 Ο κύκλος του γλυοξυλικού οξέος.

Το κιτρικό από τον κύκλο του κιτρικού οξέος μπορεί να διοχετευθεί στη σύνθεση λιπαρών οξέων. Αυτό σημαίνει ότι τροφικά μόρια που αποδίδουν κατά το μεταβολισμό τους ακετύλια, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για σύνθεση λιπαρών οξέων και μετά τριγλυκεριδίων. Τέτοια μόρια είναι πολλά αμινοξέα, όλα τα ζάχαρα και φυσικά τα λιπαρά οξέα.



Εικόνα 3. 2. 3. 1 Ο κύκλος του γλυοξυλικού οξέος

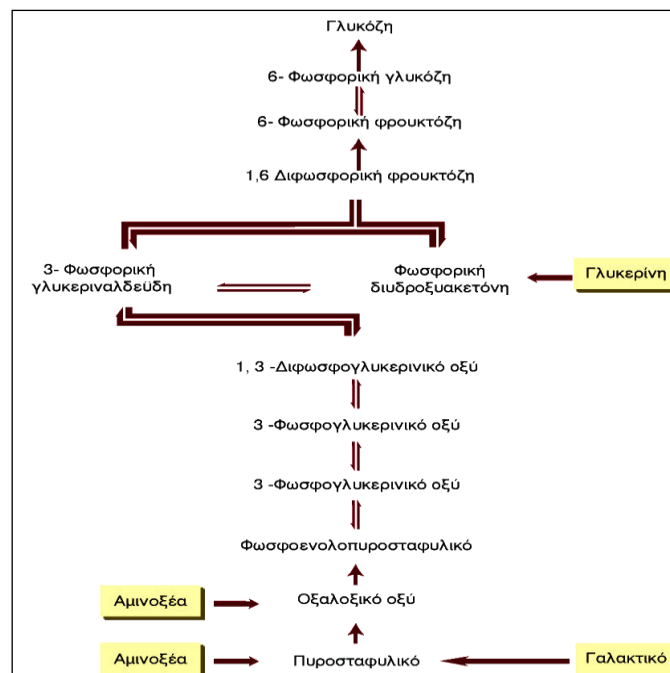
Η σύνθεση οξαλοξικού, το οποίο είναι ο βασικός μεταβολίτης της γλυκονεογένεσης, με πρώτη ύλη ακετύλιο γίνεται με τον κύκλο του γλυοξυλικού οξέος ( $\text{HOOC-COOH}$ ). Ο κύκλος αυτός μπορεί να θεωρηθεί μια παρακαμπτήριος του κύκλου του κιτρικού οξέος. Όπως φαίνεται από το Σχήμα 3.5, ο κύκλος του γλυοξυλικού οξέος χρησιμοποιεί μερικές από τις αντιδράσεις του κύκλου του κιτρικού οξέος. Η παράλληλη λειτουργία των δυο κύκλων αποδίδει με μία περιστροφή δυο μόρια οξαλοξικού. Απ'αυτά το ένα χρησιμοποιείται στην ομαλή λειτουργία του κύκλου του κιτρικού οξέος, ενώ το άλλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη γλυκονεογένεση.





### 3. 2. 5 Η γλυκονεογένεση.

Η γλυκόζη μπορεί να συντεθεί στο ήπαρ και τα νεφρά από μη υδατανθρακούχες πρόδρομες ουσίες, όπως είναι το γαλακτικό, η γλυκερόλη και τα αμινοξέα. Το κύριο σημείο εισόδου στην πορεία αυτή είναι το πυροσταφυλικό, το οποίο καρβοξυλιώνεται προς οξαλοξικό στα μιτοχόνδρια. Το οξαλοξικό στη συνέχεια αποκαρβοξυλιώνεται και φωσφορυλιώνεται στο κυτταροδιάλυμα προς παραγωγή φωσφοενολοπυροσταφυλικού. Οι άλλες ιδιαίτερες αντιδράσεις της γλυκονεογένεσης είναι δύο υδρολυτικά στάδια, με τα οποία παρακάμπτονται οι μη αμφίδρομες αντιδράσεις της γλυκόλυσης. Η γλυκονεογένεση και η γλυκόλυση ρυθμίζονται συνήθως αντίστροφα, έτσι ώστε όταν η μία πορεία είναι σε ηρεμία, η άλλη να είναι πολύ ενεργός. Για παράδειγμα, το AMP αναστέλλει και το κιτρικό ενεργοποιεί τη φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης, ενός ενζύμου-κλειδιού στη γλυκονεογένεση, ενώ τα ίδια μόρια έχουν αντίθετες δράσεις στη φωσφοφρουκτοκινάση, το ένζυμο-κλειδί της γλυκόλυσης. Η 2,6-διφωσφορικής φρουκτόζης επίσης συντονίζει τις πορείες αυτές με την αναστολή της φωσφατάσης της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης. Έτσι, όταν η γλυκόζη είναι άφθονη, το υψηλό επίπεδο της 2,6-διφωσφορικής φρουκτόζης αναστέλλει τη γλυκονεογένεση και ενεργοποιεί τη γλυκόλυση.



Εικόνα 2. 2. 5. 1 Το διάγραμμα της γλυκονεογένεσης

### **3. 2. 6 Η σύνθεση και η αποικοδόμηση του γλυκογόνου.**

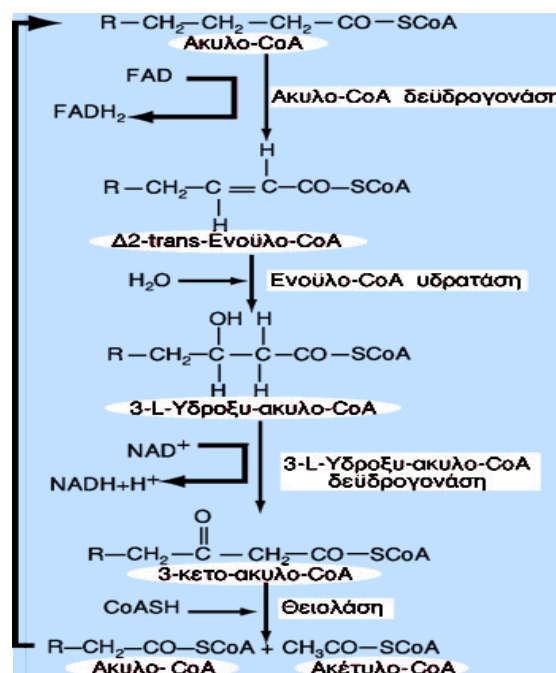
Το γλυκογόνο, ένα αποθηκευμένο καύσιμο που κινητοποιείται εύκολα, είναι ένα διακλαδισμένο πολυμερές της γλυκόζης. Το ενεργοποιημένο ενδιάμεσο για τη σύνθεση του είναι η UDP-γλυκόζη, η οποία παράγεται από 1-φωσφορική γλυκόζη και UTP. Η συνθάση του γλυκογόνου καταλύει τη μεταφορά της γλυκόζης από την UDP-γλυκόζη στην υδροξυλομάδα του C-4 της τελευταίας γλυκόζης μιας αναπτυσσόμενης αλυσίδας. Το γλυκογόνο αποικοδομείται με διαφορετική πορεία, η φωσφορυλάση καταλύει τη φωσφορολυτική διάσπαση του γλυκογόνου για να δώσει 1-φωσφορική γλυκόζη. Η σύνθεση και η αποικοδόμηση του γλυκογόνου είναι πολύ βασικές για διάφορους λόγους. Πρώτον οι διεργασίες αυτές είναι σπουδαίες γιατί ρυθμίζουν το επίπεδο της γλυκόζης του αίματος και συγχρόνως παρέχουν αποθέματα γλυκόζης στην περίπτωση κοπιαστικής μυϊκής εργασίας. Δεύτερον, η σύνθεση και η αποικοδόμηση του γλυκογόνου συμβαίνουν με διαφορετικές μεταβολικές πορείες, γεγονός το οποίο απεικονίζει μία βασική αρχή της βιοχημείας. Τρίτον, η ορμονική ρύθμιση του μεταβολισμού του γλυκογόνου γίνεται με τη μεσολάβηση γενικότερης σημασίας. Ο ρόλος της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (κυκλικό AMP) στον συντονισμένο έλεγχο της σύνθεσης του γλυκογόνου και της αποικοδόμησης του, έχει πλήρως κατανοηθεί και είναι μία πηγή γνώσης του τρόπου δράσης σε πληθώρα άλλων συστημάτων. Τα ένζυμα του μεταβολισμού του γλυκογόνου ρυθμίζονται με αντιστρεπτή φωσφορυλίωση, έναν πολύ διαδεδομένο μηχανισμό ελέγχου σε όλα τα βιολογικά συστήματα. Τετάρτων, έχει χαρακτηριστεί ένας αριθμός κληρονομούμενων ενζυμικών βλαβών οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα τον ελλατωματικό μεταβολισμό του γλυκογόνου. Μερικές από αυτές τις ασθένειες αποθήκευσης γλυκογόνου είναι θανατηφόρες στην παιδική ηλικία, ενώ άλλες έχουν σχετικά ήπιες κλινικές επιπτώσεις.



κύκλος του κιτρικού οξέος, η β-οξειδωση μπορεί να συνεχίζεται μόνο εφόσον το  $\text{NAD}^+$  και το  $\text{FAD}$  αναγεννώνται. Έτσι, ο ρυθμός της αποικοδόμησης των λιπαρών οξέων συνδέεται επίσης με την ανάγκη για  $\text{ATP}$ .

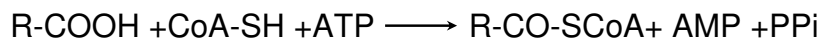
### 3. 2. 8 Η β- οξειδωση.

Αποτελεί τον κύριο τρόπο οξειδωσης των λιπαρών οξέων και πραγματοποιείται μέσα στα μιτοχόνδρια με μια σειρά αντιδράσεων που καταλύονται από τα αντίστοιχα ένζυμα. Οι τρεις πρώτες αντιδράσεις είναι παρόμοιες με τις αντιδράσεις του κύκλου του κιτρικού οξέος που μετατρέπουν το ηλεκτρικό οξύ σε οξαλικό. Η β-οξειδωση αφορά τα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται και κυκλοφορούν στο αίμα συνδεδεμένα με την λευκωματίνη του πλάσματος. Ονομάζονται παρά την δέσμευσή τους «ελεύθερα λιπαρά οξέα». Τα λιπαρά οξέα του πλάσματος προσλαμβάνονται και μεταβολίζονται από όλους σχεδόν τους ιστούς, εξαιρείται το νευρικό σύστημα. Υφίσταται β-οξειδωση αποδίδοντας άτομα υδρογόνου που μεταβιβάζονται στη οξειδωτική φωσφοριλίωση και ακέτυλο-  $\text{CoA}$  που εισέρχεται στον κύκλο του Krebs και καταβολίζεται σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό.



Εικόνα 3. 2. 8. 1 Η β- οξειδωση

Η ενεργοποίηση των λιπαρών οξέων στο κυτόπλασμα είναι σημαντική ως προς την μετέπειτα χρησιμοποίησή τους. Η αντίδραση είναι η εξής



Καταλύεται από την άκυλο-CoA συνθετάση. Η μεταφορά των ακυλίων στο μιτοχόνδριο γίνεται με την βοήθεια της καρνιτίνης. Στη κυτοπλασματική πλευρά της μεμβράνης διεξάγεται η αντίδραση μεταφοράς στη μιτοχονδριακή πλευρά της μεμβράνης, ένζυμο η καρνιτίνη-άκυλο-CoA τρανσφεράση 1, όπου υφίσταται την αντίστροφη αντίδραση που καταλύεται από την καρνιτίνη-άκυλο-τρανσφεράση.

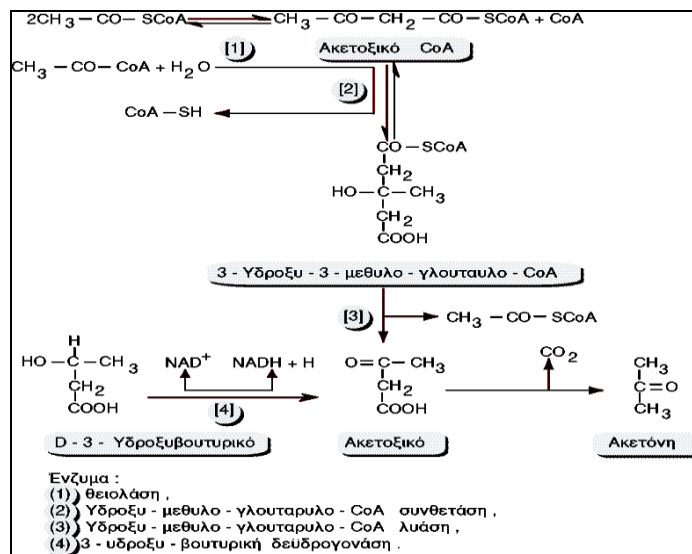
### **3. 2. 9 Ο κύκλος της ουρίας.**

Τα αμινοξέα που είναι σε ποσότητες μεγαλύτερες αυτών που απαιτούνται για τη σύνθεση των πρωτεϊνών και άλλων βιομορίων δεν είναι δυνατόν να αποθηκευτούν, σε αντίθεση με τα λιπαρά οξέα και τη γλυκόζη, ούτε είναι δυνατόν να απεκκριθούν. Η περίσσεια αμινοξέων χρησιμοποιείται μάλλον ως μεταβολικό καύσιμο. Απομακρύνεται η α-αμινομάδα και ο υπόλοιπος ανθρακικός σκελετός μετατρέπεται σε ένα από τα κύρια μεταβολικά ενδιάμεσα. Η πλειοψηφία των αμινομάδων των αμινοξέων σε περίσσεια μετατρέπεται σε ουρία, ενώ οι ανθρακικοί σκελετοί μετατρέπονται σε ακέτυλο-CoA, ακετοακέτυλο-CoA, πυροσταφυλικό ή σε ένα ενδιάμεσο του κύκλου του κιτρικού οξέος. Έτσι, τα λιπαρά οξέα, τα κετονοσώματα και η γλυκόζη μπορούν να παραχθούν από αμινοξέα. Η ουρία συντίθεται στο ήπαρ με τα ένζυμα του κύκλου της ουρίας σε πέντε αντιδράσεις. Οι τρεις απ' αυτές διεξάγονται στο κυτόπλασμα και οι δύο στο μιτοχόνδριο. Στην πρώτη αντίδραση σχηματίζεται το φωσφορικό καρβαμύλιο από διοξείδιο του άνθρακα και αμμωνία. Η αντίδραση διεξάγεται στο μιτοχόνδριο και καταλύεται από τη συνθετάση του φωσφορικού καρβαμυλίου. Στη δεύτερη αντίδραση, που καταλύεται από την ορνιθίνη-τρανσκαρβαμυλάση, μεταφέρεται, στην ορνιθίνη η ομάδα του καρβαμυλίου, οπότε σχηματίζεται η κιτρουλλίνη. Οι υπόλοιπες αντιδράσεις του κύκλου διεξάγονται στο κυτόπλασμα. Η κιτρουλλίνη στην τρίτη αντίδραση του κύκλου συμπυκνώνεται με ασπαραγινικό και σχηματίζει αργινινο-ηλεκτρικό. Στην τέταρτη αντίδραση

του κύκλου, που καταλύεται από τη αργινο-ηλεκτρική λύση, το το αργίνο ηλεκτρικό διασπάται σε φουμαρικό και αργινίνη. Στην τελευταία αντίδραση του κύκλου, το ένα άζωτο της ουρίας προέρχεται από την αμμωνία που σχηματίζεται κατά την οξειδωτική απαμίνωση του γλουταμινικού ενώ το δεύτερο άζωτο παρέχεται από το ασπαραγινικό.

### 3. 2.10 Τα κετόνικά σώματα.

Σε καταστάσεις μειωμένης διαθεσιμότητας οξαλοξικού το ακέτυλο-CoA που συσσωρεύεται δίνει ως προϊόντα ακετοξικό, D-β-υδροξυ-βουτυρικό και ακετόνη. Η συλλογή αυτή των ενώσεων είναι γνωστή ως κετονικά σώματα. Η σύνθεση των κετονικών σωμάτων γίνεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ. Οι κετόνες που απελευθερώνονται από το ήπαρ στο αίμα αποτελούν μια σημαντική πηγή ενέργειας κατά την μεταπορροφητική φάση για όσους ιστούς (μεταξύ των οποίων και ο νευρικός ιστός) έχουν την ικανότητα να τις οξειδώσουν στον κύκλο του Krebs. Μια από αυτές τις κετόνες είναι η ακετόνη, ένα ποσοστό της οποίας εκπνέεται από του πνεύμονες και ευθύνεται για την χαρακτηριστική οσμή της ανάσας ατόμων που υπόκεινται σε παρατεταμένη νηστεία ή πάσχουν από προχωρημένο σακχαρώδη διαβήτη ο οποίος δεν έχει αντιμετωπιστεί θεραπευτικά.



Εικόνα 3. 2. 10. 1 Η βιοσύνθεση των κετονικών σωμάτων

Τα κετονικά σώματα με διάχυση παραλαμβάνονται από το αίμα και μεταφέρονται σε περιφερικούς ιστούς. Έτσι, το ακετοξικό και το β-υδροξυβουτυρικό αποτελούν σημαντικά καύσιμα για την καρδιά και το φλοιό των νεφρών. Αντίθετα, σε οργανισμό με ισορροπημένη διαίτα ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί γλυκόζη. Είναι ενδιαφέρον ότι ο εγκέφαλος προσαρμόζεται στη χρησιμοποίηση του ακετοξικού, μέχρι και 75% σε παρατεταμένη νηστεία.



## **4. ΟΙ ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΧΑΡΤΕΣ**

### **4. 1 Μεταβολικός Χάρτης KEGG**

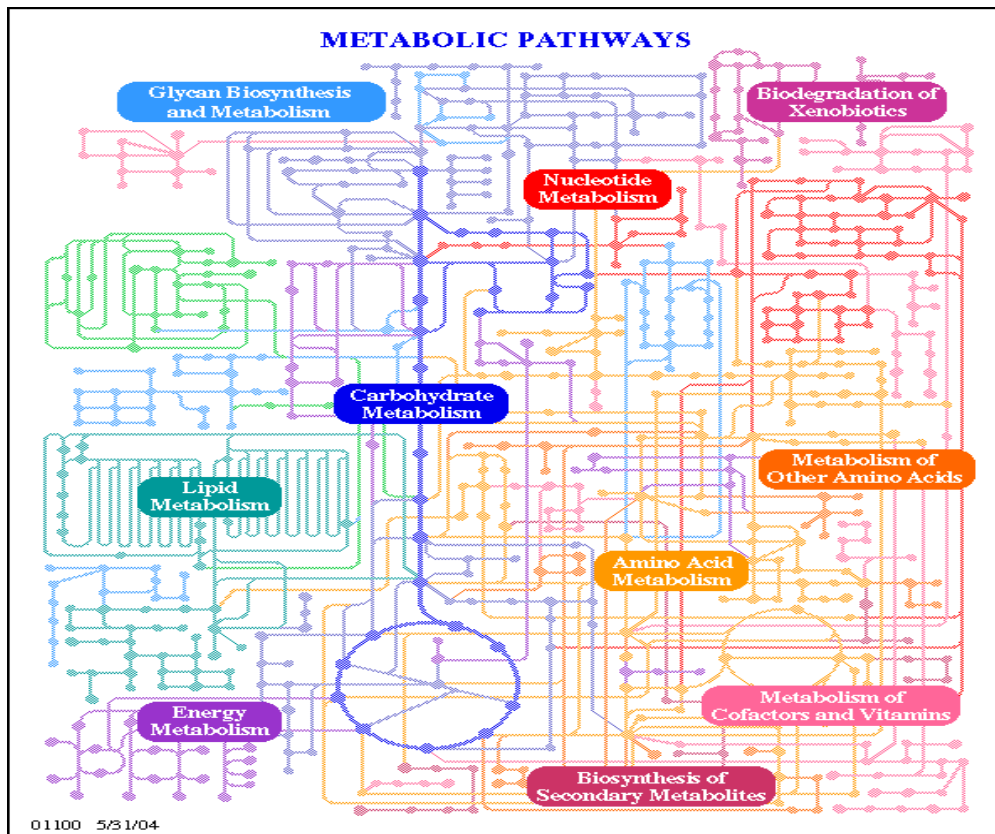
Το KEGG (Εγκυκλοπαίδεια Γονιδίων και Γονιδιωμάτων του Κιότο) είναι μια συλλογή από διαδικτυακές βάσεις δεδομένων που αφορούν ενζυματικούς δρόμους, γονιδιώματα και βιοχημικές αντιδράσεις. Η βάση δεδομένων των μεταβολικών δρόμων καταγράφει τα δίκτυα μοριακών αλληλεπιδράσεων στα κύτταρα και πιο ειδικά, τις διαφοροποιήσεις τους σε συγκεκριμένους οργανισμούς.

Η εγκυκλοπαίδεια αυτή δημιουργήθηκε μέσω του προγράμματος ανθρώπινου γονιδιώματος της Ιαπωνίας το 1995. Σύμφωνα με τους δημιουργούς, το KEGG θεωρείται ότι είναι η ηλεκτρονική απεικόνιση των βιολογικών συστημάτων. Η βάση δεδομένων KEGG μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την προσομοίωση, την περιήγηση και την ανάκτηση δεδομένων.

Αποτελείται από πέντε κύριες βάσεις:

- KEGG Atlas
- KEGG Pathway
- KEGG Genes
- KEGG Ligand
- KEGG BRITe

Επιπρόσθετα, η λειτουργία του βασίζεται σε διάφορα γραφικά (πλαίσια, δακτυλίους και γραμμές) που δημιουργούν το παρακάτω διάγραμμα (εικόνα 4. 1. 1).



**Εικόνα 4. 1. 1: Μεταβολικός Χάρτης KEGG**

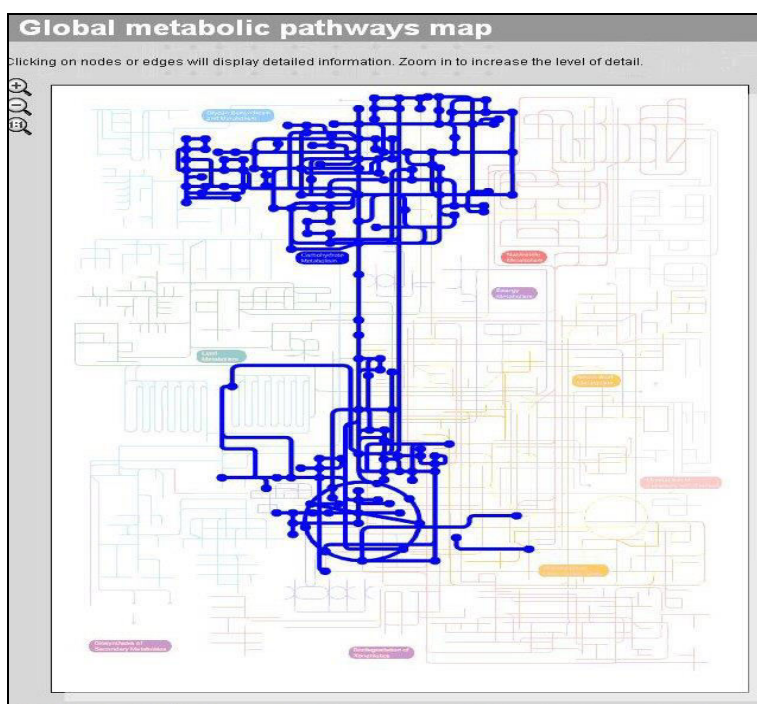
Οι μεταβολικοί δρόμοι που περιγράφονται στο διάγραμμα αυτό, είναι :

- ο μεταβολισμός και η βιοσύνθεση της γλυκόζης ,
- η βιοαποικοδόμηση των ξενοβιοτικών,
- ο μεταβολισμός των νουκλεοτιδίων,
- ο μεταβολισμός των υδατανθράκων,
- ο μεταβολισμός των λιπιδίων,
- ο μεταβολισμός των αμινοξέων,
- ο μεταβολισμός των άλλων αμινοξέων,
- ο μεταβολισμός των συνενζύμων και των βιταμινών,
- η βιοσύνθεση δευτερέων μεταβολιτών και
- ο ενεργειακός μεταβολισμός.
- Ο μεταβολικός χάρτης KEGG βρίσκεται στην παρακάτω διεύθυνση:  
<http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>

#### **4. 2 Διαδραστικός χάρτης αναζήτησης (iPath)**

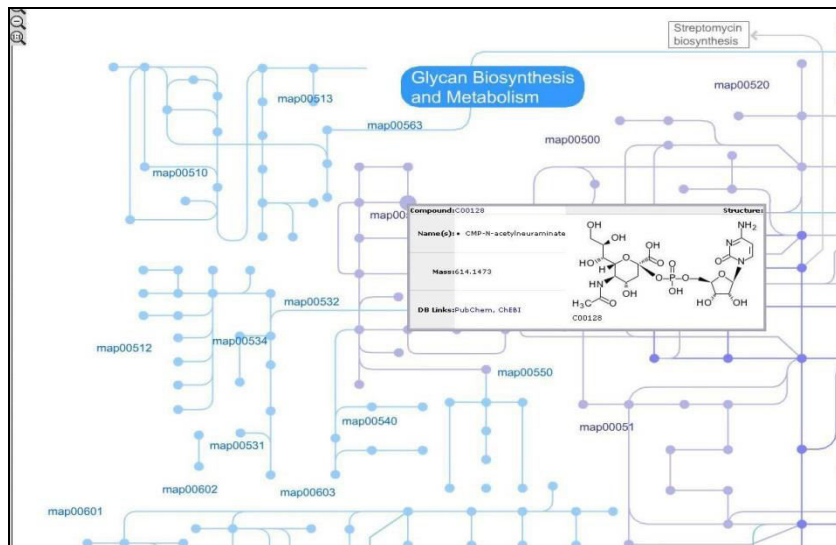
Αυτός ο χάρτης είναι ένα διαδικτυακό εργαλείο για την οπτικοποίηση, ανάλυση και προσαρμογή των διαφόρων μεταβολικών οδών. Το iPath βασίζεται στον μεταβολικό χάρτη KEGG. Όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα (εικόνα 4. 2. 1), ο κάθε μεταβολικός δρόμος γίνεται πιο εμφανής ακουμπώντας τον με το ποντίκι.

Για παράδειγμα, η γλυκόλυση:



**Εικόνα 4. 2. 1: Μεταβολικός Χάρτης iPath, ο δρόμος της γλυκόλυσης**

Επίσης, κάνοντας κλικ στην κάθε χημική ένωση δίνονται πληροφορίες για αυτήν (εικόνα 4. 2. 2).



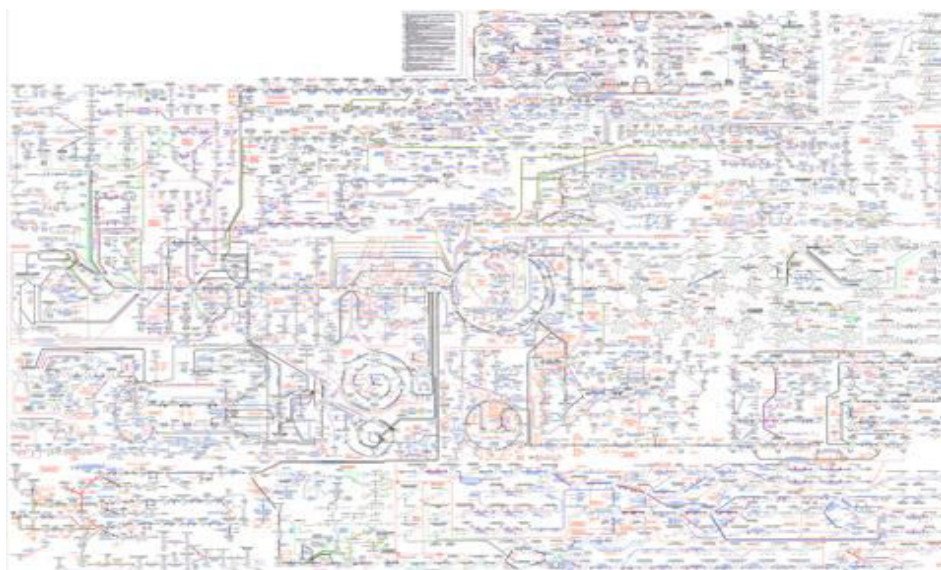
Εικόνα 4. 2. 2: Λεπτομερής περιγραφή του CMP-N-ακετυλουευραμινικού

Ο μεταβολικός χάρτης iPath βρίσκεται στην παρακάτω διεύθυνση:

<http://pathways.embl.de/>

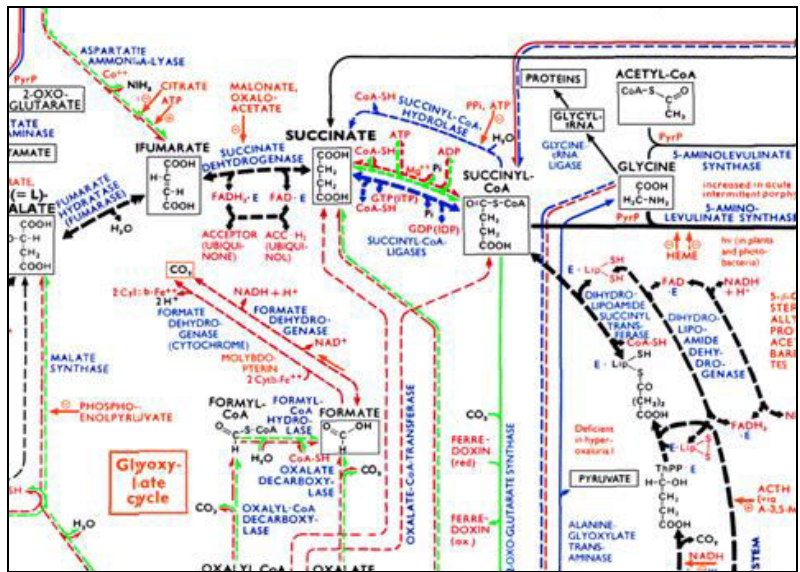
### 4. 3 Βιοχημικός χάρτης Roche

Πρόκειται για ένα λεπτομερές διάγραμμα που παρουσιάζει τις αντιδράσεις, τα ένζυμα, τους μεταβολίτες, τις χημικές δομές των ενώσεων και τις μεταβολικές οδούς σε μια εικόνα (εικόνα 4. 3. 1).



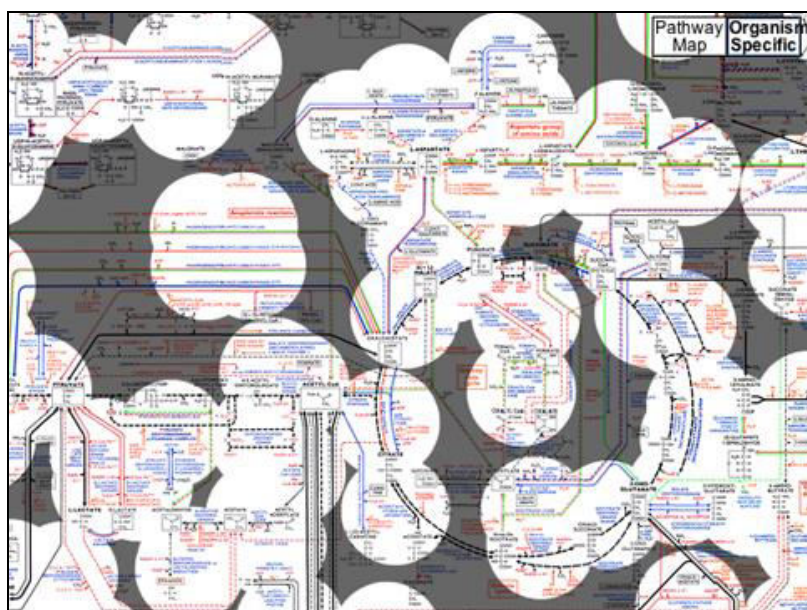
Εικόνα 4. 3. 1 : Βιοχημικός Χάρτης Roche

Χρησιμοποιώντας την μεγέθυνση μπορεί κανείς να παρατηρήσει τον μεταβολικό δρόμο που τον ενδιαφέρει (εικόνα 4. 3. 2).



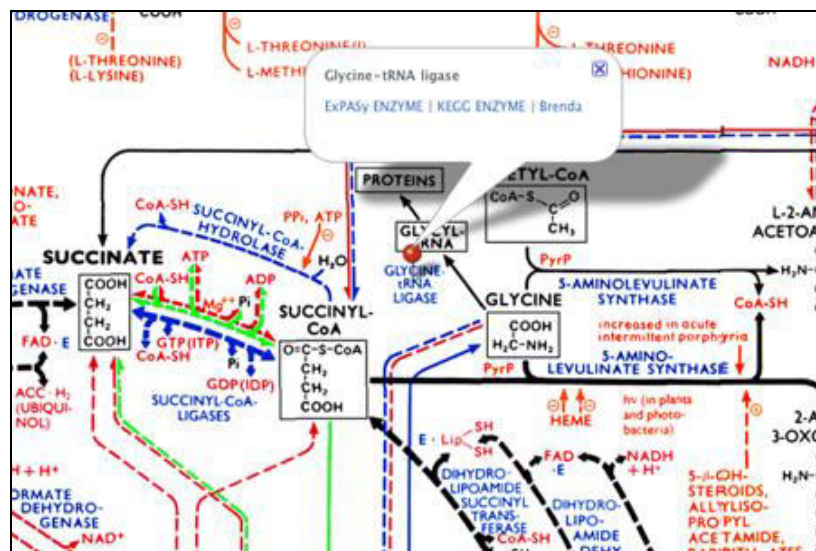
Εικόνα 4. 3. 2 : Λεπτομερής περιγραφή του χάρτη Roche

Παρακάτω, φαίνεται ο προβολές γονιδιώματος, ο οποίος χρησιμοποιώντας ένα ημι-διαφανές στρώμα επικάλυψης, δείχνει μόνο τα ένζυμα που υπάρχουν στο συγκεκριμένο γονιδίωμα και σκουραίνει την υπόλοιπη εικόνα (εικόνα 4. 3. 3).



Εικόνα 4. 3. 3 : Προβολές γονιδιώματος

Τέλος, με τη βοήθεια της αναζήτησης τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με πινέζες και παράθυρο κειμένου πάνω στο χάρτη (εικόνα 4. 3. 4).



Εικόνα 4. 3. 4 : Εντοπισμός με δυνατότητα συλλογής πληροφοριών για την γλυκίνη - t RNA λιγάση

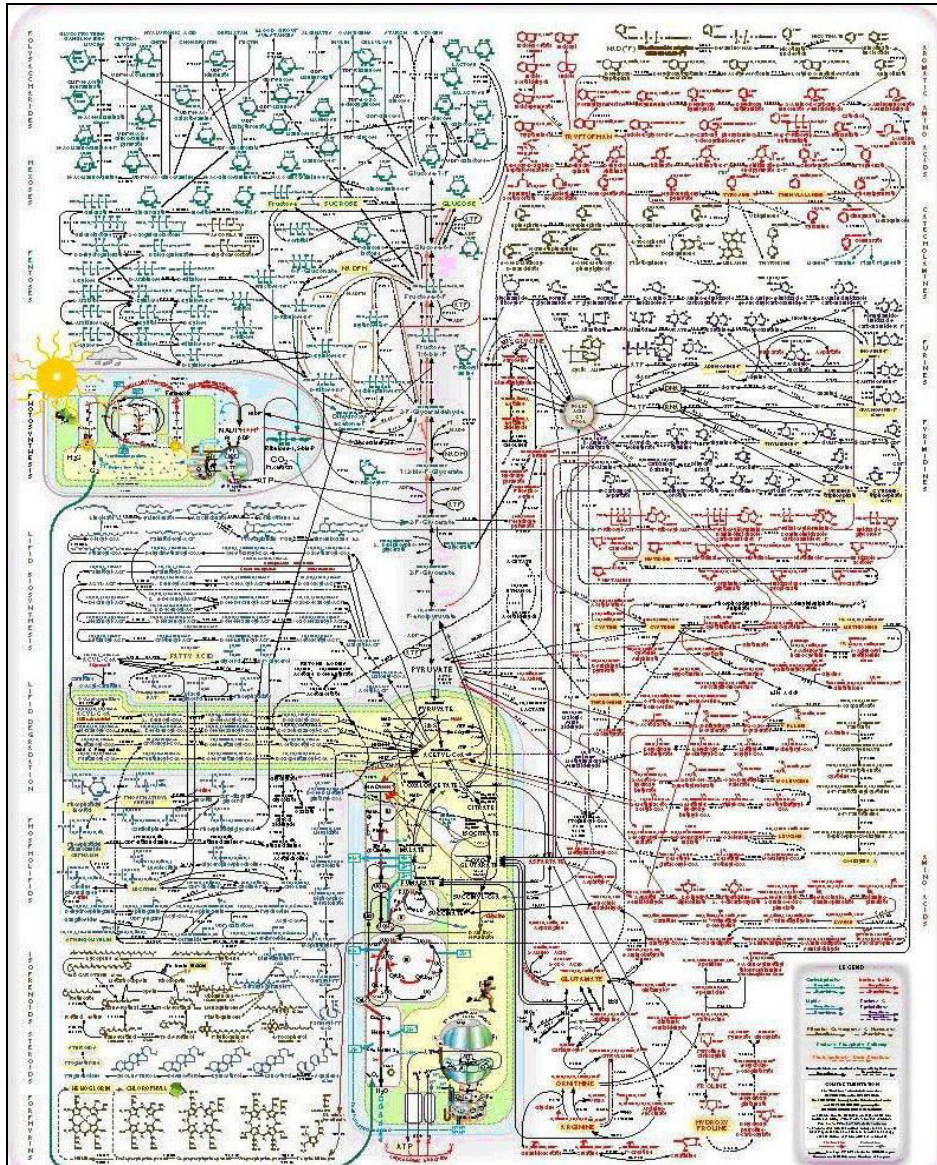
Ο μεταβολικός χάρτης Roche βρίσκεται στην παρακάτω διεύθυνση:

[http://web.expasy.org/cgi-bin/pathways/show\\_thumbnails.pl](http://web.expasy.org/cgi-bin/pathways/show_thumbnails.pl)

#### 4. 4 Μεταβολικός χάρτης IUBMB-Sigma-Nicholson

Σε αυτή την έκδοση του εικονικού IUBMB-Sigma-Nicholson μεταβολικού χάρτη όλοι οι μεταβολίτες, τα ένζυμα, καθώς και οι διαδρομές είναι διαδραστικές, δηλαδή είναι ενεργές πηγαίνοντας εκεί με το ποντίκι. Η ραχοκοκαλιά του χάρτη είναι η γλυκόλυση και ακολουθείται από το κύκλο του κιτρικού οξέος και της αναπνευστικής αλυσίδας που μαζί οδηγούν στην σύνθεση του ATP. Παράπλευρα, οι μεταβολικοί οδοί των υδατανθράκων, αμινοξέων και λιπιδίων, διαφοροποιούνται με την χρήση του χρώματος

(εικόνα 4. 4. 1).



Εικόνα 4. 4. 1: Μεταβολικός Χάρτης IUBMB-Sigma-Nichol

Ο μεταβολικός χάρτης IUBMB-Sigma-Nichol βρίσκεται στην παρακάτω διεύθυνση: <http://www.sigmaaldrich.com/life-science/metabolomics/learning-center/metabolic-pathways.html>

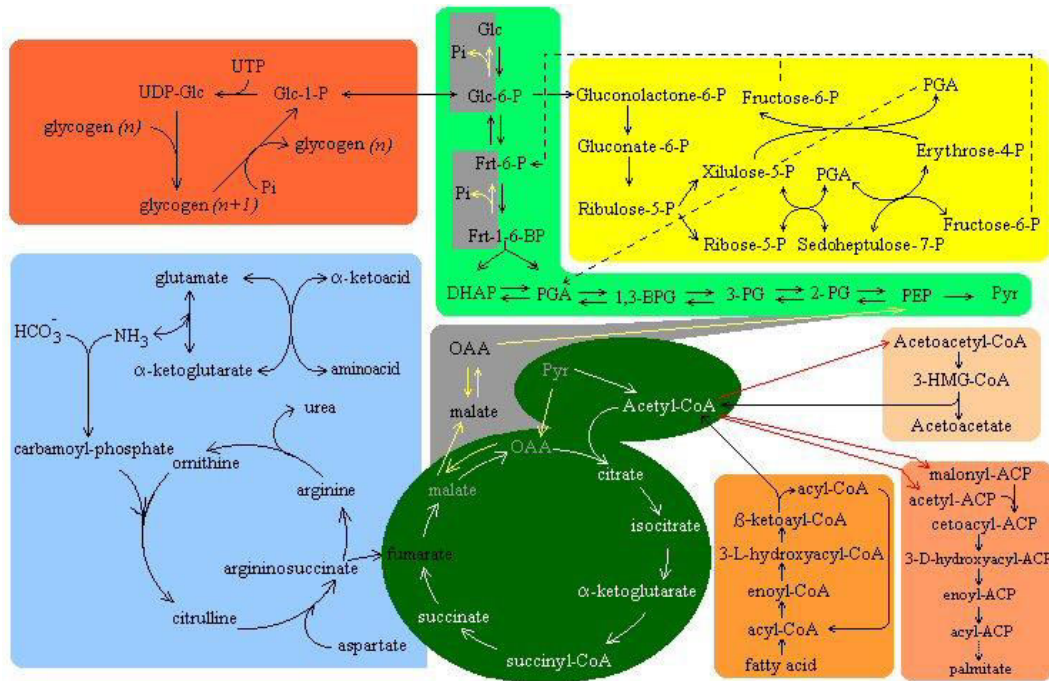
#### **4.5 Μεταβολικός Χάρτης του πανεπιστημίου Fernando Pessoa**

Ο μεταβολικός αυτός χάρτης (εικόνα 4.5.1) περιγράφει τους πιο σημαντικούς μεταβολικούς δρόμους του ανθρώπινου οργανισμού.

Αυτοί είναι :

- Γλυκόλυση - οξειδωση της γλυκόζης σε ATP
- Κύκλος του κιτρικού οξέος (κύκλος του Krebs), οξειδωση του ακέτυλου-CoA σε GTP και ενδιάμεσους μεταβολίτες
- Οξειδωτική φωσφορυλίωση από τα ηλεκτρόνια που απελευθερώνονται από τη γλυκόλυση και τον κύκλο του κιτρικού οξέος. Ένα μεγάλο μέρος της ενέργειας που απελευθερώνεται σε αυτή τη διαδικασία μπορεί να αποθηκευτεί ως ATP.
- Δρόμος των φωσφορικών πεντοζών, σύνθεση των πεντοζών και αποδέσμευση της αναγωγικής ισχύος που απαιτείται για αναβολικές αντιδράσεις.
- Κύκλος της ουρίας και διάθεση των μορίων αμμωνίου ( $\text{NH}_4^+$ ) σε λιγότερο τοξικές μορφές
- β-οξειδωση των λιπαρών οξέων και διάσπαση των λιπαρών οξέων σε ακετυλο-CoA, που θα χρησιμοποιηθεί από τον κύκλο του Krebs.
- Γλυκονεογένεση και σύνθεση της γλυκόζης από μικρότερα μόρια, που θα χρησιμοποιηθούν από τον εγκέφαλο.





Εικόνα 4. 5. 1: [Μεταβολικός Χάρτης του πανεπιστημίου Fernando Pessoa](http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/integration.htm)

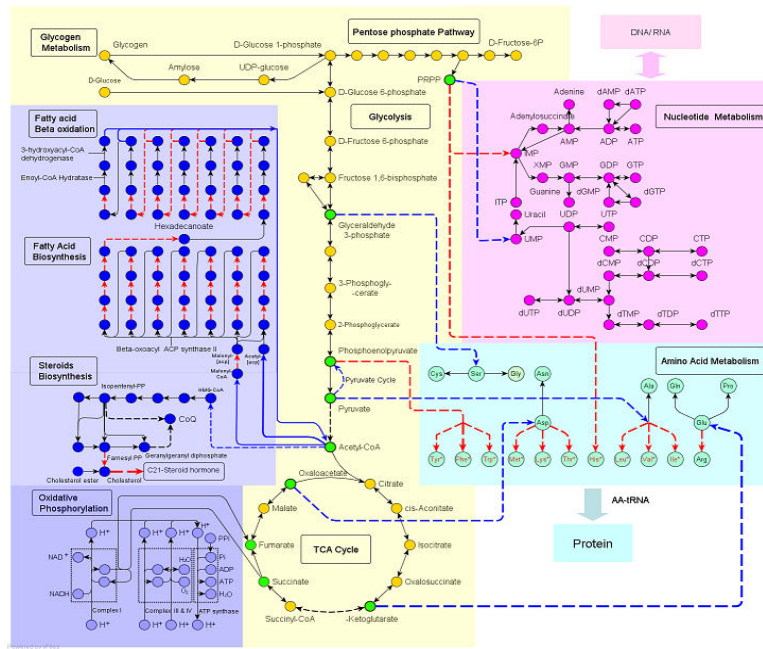
Ο [μεταβολικός χάρτης του πανεπιστημίου Fernando Pessoa](http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/integration.htm) βρίσκεται στην παρακάτω διεύθυνση: <http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/integration.htm>

#### **4. 6 Μεταβολικός χάρτης του εθνικού κέντρου ανθρωπίνου γονιδιώματος της Σαγκάης (Κίνα).**

Ο μεταβολικός αυτός χάρτης (εικόνα 4. 6. 1) αποτελείται από τους εξής δρόμους :

- Μεταβολισμός υδατανθράκων
- Ενεργειακός μεταβολισμός
- Μεταβολισμός λιπιδίων
- Μεταβολισμός νουκλεοτιδίων
- Μεταβολισμός αμινοξέων
- Μεταβολισμός λοιπών αμινοξέων
- Μεταβολισμός και βιοσύνθεση γλυκάνης
- Βιοσύνθεση πολυκετιδίων και πεπτιδίων
- Μεταβολισμός συνενζύμων και βιταμινών
- Βιοσύνθεση δευτερεύων μεταβολιτών
- Μεταβολισμό και βιοαποικοδόμηση ξενοβιοτικών

Πληροφορίες για κάθε μεταβολικό δρόμο, ένζυμο, μεταβολίτη ή αντίδραση δίνονται κάνοντας κλικ με το ποντίκι επάνω τους.



Εικόνα 4. 6. 1: Μεταβολικός χάρτης του εθνικού κέντρου ανθρωπίνου γονιδιώματος της Σαγκάης.

Ο [μεταβολικός χάρτης του](http://www.chgc.sh.cn/japonicum/Sjpathway/) εθνικού κέντρου ανθρωπίνου γονιδιώματος της Σαγκάης βρίσκεται στην παρακάτω διεύθυνση:

<http://www.chgc.sh.cn/japonicum/Sjpathway/>

#### 4. 7 Εγκυκλοπαίδεια μεταβολικών δρόμων του πανεπιστημίου της Μινεσότα.

Στην ηλεκτρονική σελίδα του πανεπιστημίου της Μινεσότα που περιγράφει τις μεταβολικές διαδικασίες παρατηρούμε πως δεν υπάρχει διάγραμμα που να απεικονίζει τις διάφορες μεταβολικές οδούς αλλά μια λίστα αναζήτησης (εικόνα 4. 7. 1) από όπου επιλέγουμε το δρόμο που θέλουμε να μελετήσουμε. Οι πληροφορίες αφορούν μόνο τον επιλεγμένο δρόμο , χωρίς να δείχνουν τη σύνδεση της μιας μεταβολικής οδού με τις υπόλοιπες (εικόνα 4. 7. 2).

**Εικόνα 4. 7. 1: Λίστα αναζήτησης μεταβολικών δρόμων**



**Εικόνα 4. 7. 2: Διάγραμμα του μεταβολικού δρόμου της ακετυλίνης**

Η εγκυκλοπαίδεια μεταβολικών δρόμων του πανεπιστήμιο της Μινεσότα βρίσκεται στην παρακάτω διεύθυνση: <http://umbbd.ethz.ch/>

#### **4. 8 Εγκυκλοπαίδεια μεταβολικών δρόμων MetaCyc**

Η MetaCyc είναι μια χρήσιμη βάση δεδομένων που περιγράφει τις μεταβολικές διαδικασίες. Περιέχει περισσότερους από 2042 μεταβολικές οδούς από 2414 διαφορετικούς οργανισμούς. Εδώ, παρουσιάζονται οι οδοί που εμπλέκονται τόσο στον πρωτογενή όσο και στον δευτερογενή μεταβολισμό, καθώς και οι συναφείς ενώσεις, τα ένζυμα και τα γονίδια.

Ο στόχος της MetaCyc είναι να καταγράψει το μεταβολισμό εμπεριέχοντας ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα από κάθε μεταβολικό δρόμο. Και εδώ, όπως

και στην ηλεκτρονική σελίδα του πανεπιστημίου της Μινεσότα, δεν υπάρχει χάρτης που να παρουσιάζει όλους τους μεταβολικούς δρόμους και να δείχνει σύνδεση μεταξύ τους (εικόνα 4. 8. 1, 4. 8. 2, 4. 8. 3)

The screenshot shows the METACYC Pathway Tools interface. At the top, there is a navigation bar with 'Home', 'Search', 'Tools', and 'Help'. Below this, the 'MetaCyc Pathways' section is displayed. It includes a 'Summary' section stating that this class is the root of a classification hierarchy for metabolic pathways. A list of pathways follows, including 'Activation/Inactivation/Interconversion (23 instances)', 'Biosynthesis (156 instances)', 'Degradation/Utilization/Assimilation (879 instances)', 'Detoxification (40 instances)', 'Generation of Precursor Molecules and Energy (189 instances)', 'Metabolic Cluster (25 instances)', 'mitochondrial salvage (0 instances)', 'Signal Transduction pathway (0 instances)', 'Superpathways (214 instances)', and 'Transport (0 instances)'. At the bottom, there is a 'Report Error or Provide Feedback' section and a copyright notice for 2013 SRI International.

Εικόνα 4. 8. 1: Λίστα αναζήτησης μεταβολικών οδών

The screenshot shows the 'MetaCyc Class: Superpathways' page. It features a 'Summary' section explaining that pathways within this class are constructed by combining individual pathways. Below the summary, there is a 'Parent Class:' section listing 'Pathways'. A large 'Instances:' section follows, listing numerous specific superpathway classes such as 'γ-butyrobetaine degradation', '2-oxoglutarate cycle', 'L-histidine degradation', and 'L-lysine degradation'. The page also includes a 'Report Error or Provide Feedback' link and a copyright notice for 2013 SRI International.

Εικόνα 4. 8. 2: Λίστα αναζήτησης μεταβολιτών

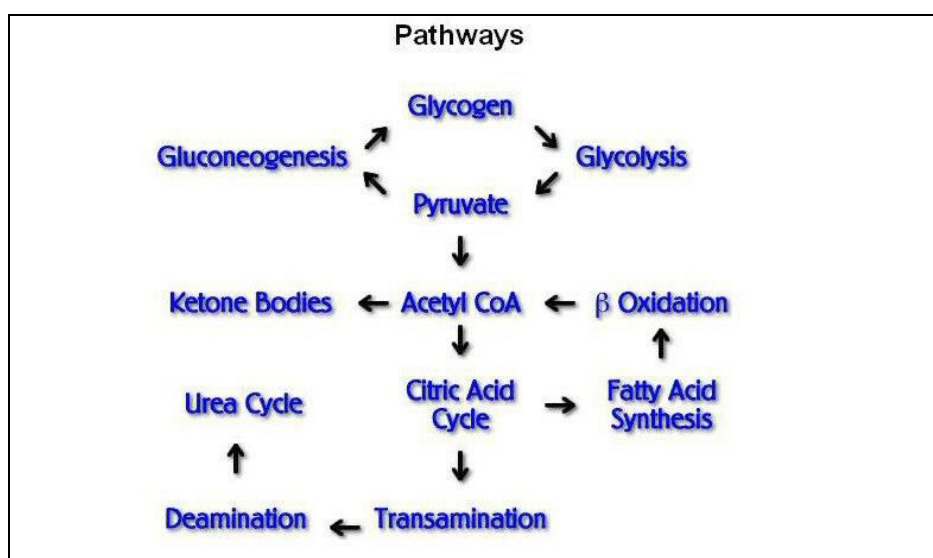
The diagram illustrates the 'MetaCyc Pathway: γ-butyrobetaine degradation'. It shows the conversion of γ-butyrobetaine to L-carnitine, which is then converted to 3-dehydrocarnitine. The reaction is:  $L\text{-carnitine} + NAD^+ \leftrightarrow 3\text{-dehydrocarnitine} + NADH + H^+$ . The diagram also shows the conversion of 3-dehydrocarnitine to pyruvate and then to acetyl-CoA. The pathway is annotated with enzyme names and EC numbers, such as 'D-carnitine dehydrogenase (NAD+)', 'L-carnitine dehydrogenase (NAD+)', and '3-dehydrocarnitine dehydrogenase'. The diagram is presented in a 'Detailed' view, showing the chemical structures of the intermediates and the specific enzymes involved in each step.

Εικόνα 4. 8. 3: Διάγραμμα αποδόμησης της γ- βουτυροβηταΐνης

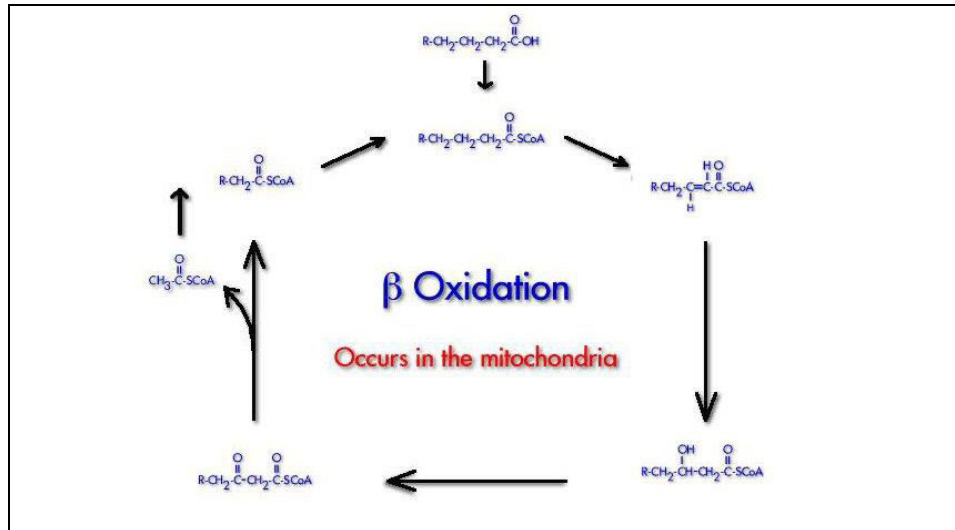
Η εγκυκλοπαίδεια μεταβολικών δρόμων MetaCyc βρίσκεται στην παρακάτω διεύθυνση: <http://metacyc.org/>

#### **4. 9 Μεταβολικός χάρτης του πανεπιστημίου του Άκρον**

Ο μεταβολικός αυτός χάρτης είναι απλός στη χρήση του, περιγράφοντας μόνο τους βασικούς μεταβολικούς δρόμους (εικόνα 4. 9. 1, 4. 9. 2). Έχει φτιαχτεί από το πανεπιστήμιο του Άκρον με σκοπό να χρησιμοποιηθεί ως βοήθημα σε επιστήμες που χρησιμοποιούν έννοιες βιοχημείας όπως στη Γενετική, στην Οργανική Χημεία και στην Βιοχημεία.



Εικόνα 4. 9. 1: Μεταβολικός χάρτης του πανεπιστημίου του Άκρον



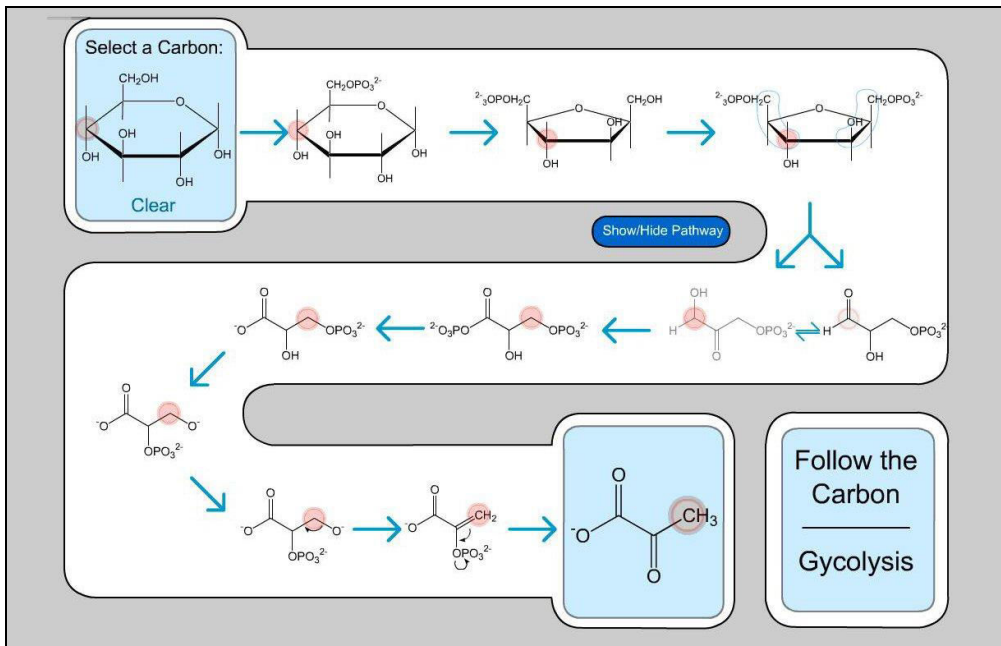
Εικόνα 4. 9. 2: Διάγραμμα της β-οξειδωσης στο μιτοχόνδριο

Ο [μεταβολικός χάρτης του](http://ull.chemistry.uakron.edu/Pathways/) πανεπιστημίου του Akron βρίσκεται στην παρακάτω διεύθυνση: <http://ull.chemistry.uakron.edu/Pathways/>

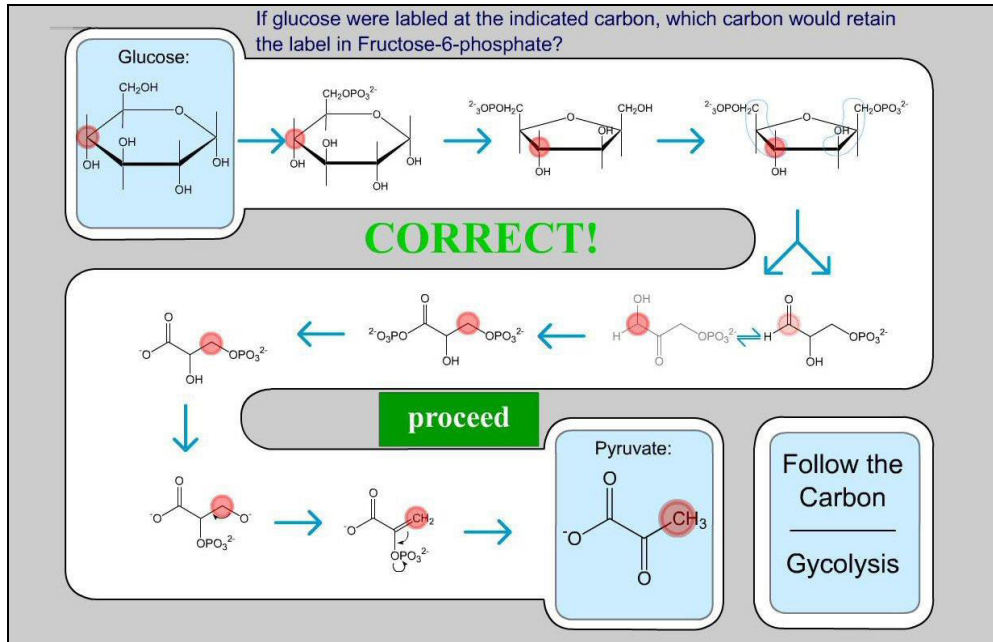
#### 4. 10 Μεταβολικός χάρτης του πανεπιστημίου του Pittsburgh

Το πανεπιστήμιο του Pittsburgh έχει φτιάξει ένα διαδραστικό εκπαιδευτικό οδηγό που έχει ως σκοπό να δείξει ότι όλα τα κύτταρα και οι οργανισμοί δομούνται από υδατάνθρακες, λιπίδια (λιπαρές ουσίες), αζωτούχες ενώσεις, και νουκλεοτίδια. Πιο συγκεκριμένα, εξετάζει τη χημεία των αντιδράσεων που αποτελούν αυτές οι οδοί, και περιγράφει το πως οι διάφορες μορφές ενέργειας προέρχεται από την κατανομή των θρεπτικών συστατικών. Δίνεται έμφαση στο πως οι δίοδοι αυτοί ρυθμίζονται από ειδικά μόρια και ορμόνες στα έμβια συστήματα. Τέλος, εξετάζει το πως πολλές ανθρώπινες ασθένειες προκύπτουν από ελλείψεις των μεταβολικών οδών.

Και σε αυτή την ηλεκτρονική σελίδα δεν υπάρχει διάγραμμα αλλά τέσσερις κατηγορίες: η χημεία των υδατανθράκων, η γλυκόλυση, ο κύκλος του κιτρικού οξέος και τα συνένζυμα. Οι πληροφορίες δίνονται με τη μορφή παιχνιδιού και έχουν κυρίως εκπαιδευτικό στόχο. (εικόνα 4. 10. 1, 4. 10. 2).



Εικόνα 4. 10. 1: Παρουσίαση της πορείας του άνθρακα στη γλυκόλυση.



Εικόνα 4. 10. 2: Κουίζ εύρεσης του άνθρακα κατά τη μετατροπή της γλυκόζης σε πυροσταφυλικό οξύ

Ο [μεταβολικός χάρτης του](http://www.pitt.edu/~jbrodsky/biosc1820/studyguide.html) πανεπιστημίου του Pittsburgh βρίσκεται στην παρακάτω διεύθυνση:

<http://www.pitt.edu/~jbrodsky/biosc1820/studyguide.html>

## **5. Ο ΝΕΟΣ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΧΑΡΤΗΣ**

Ο μεταβολικός αυτός χάρτης δημιουργήθηκε με σκοπό να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο εκμάθησης και διδασκαλίας. Η ανάρτηση του προγράμματος αυτού στο διαδικτυακό χώρο όσο και η μετάφρασή του στην αγγλική γλώσσα κρίθηκε απαραίτητη για τη διευκόλυνση της πρόσβαση των χρηστών, διεθνώς.

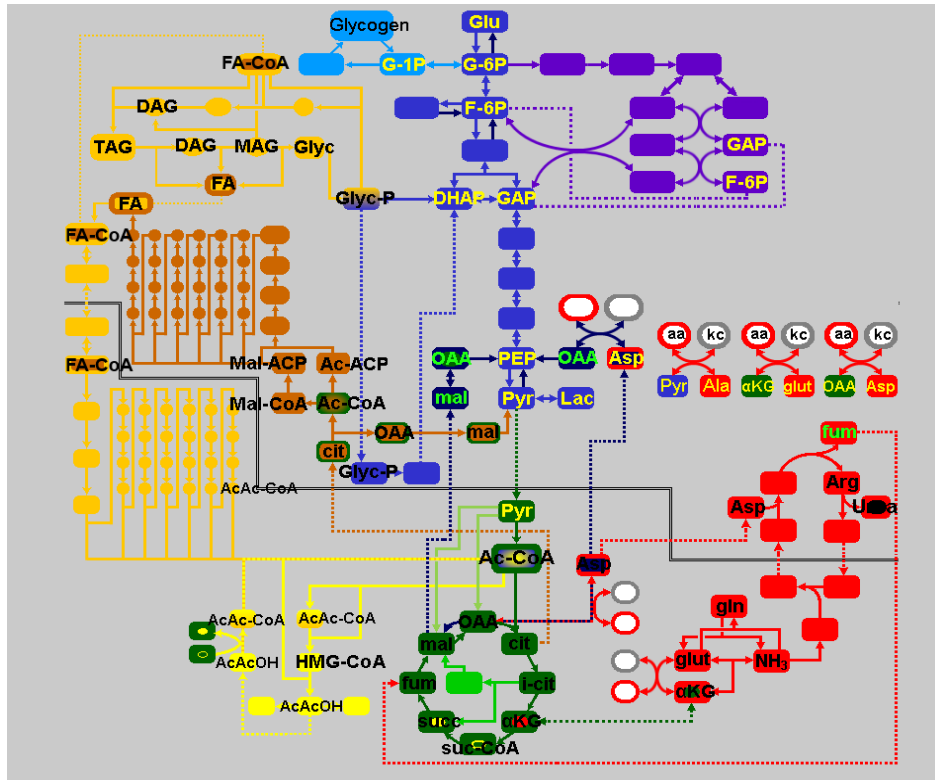
Αρχικά, όπως μπορεί να παρατηρήσει κανείς στην ιστοσελίδα μας [metabolicpathways@nutr.teithe.gr](mailto:metabolicpathways@nutr.teithe.gr) επάνω και δεξιά δίνεται η δυνατότητα επιλογής της ελληνικής ή της αγγλικής γλώσσας.

Στη συνέχεια, στο παρακάτω διάγραμμα της εικόνας 5.1 παρουσιάζεται ο μεταβολικός χάρτης της εργασίας μας, που δείχνει τη σύνδεση μεταξύ έντεκα μεταβολικών δρόμων. Τη ραχοκοκαλιά του χάρτη καταλαμβάνουν οι οδοί της γλυκόλυσης - γλυκονεογένεσης (με μπλε χρώμα) και παρακάτω συνεχίζει με τους κύκλους του κιτρικού οξέος - γλυοξιλικού οξέος (με πράσινο χρώμα).

Εκατέρωθεν αυτών παρουσιάζονται οι εξής μεταβολικές οδοί:

- ο δρόμος των φωσφορικών πεντοζών (με μωβ χρώμα),
- ο κύκλος της ουρίας (με κόκκινο χρώμα),
- η σύνθεση κετονοσωμάτων (με ανοιχτό κίτρινο χρώμα),
- ο μεταβολισμός των ακυλο-γλυκερολών και η β-οξειδωση των λιπαρών οξέων (με σκούρο κίτρινο χρώμα),
- η βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων (με καφέ χρώμα) και τέλος,
- ο μεταβολισμός του γλυκογόνου (με γαλάζιο χρώμα).





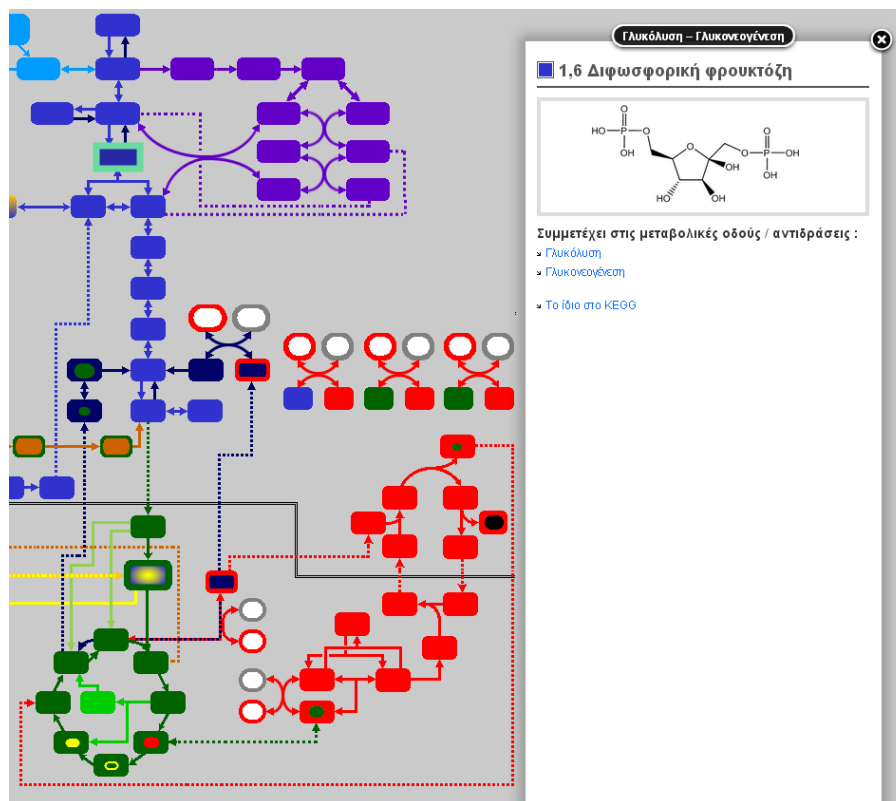
Εικόνα 5. 1: Ο νέος Προτεινόμενος Μεταβολικός Χάρτης

Ο χάρτης αυτός είναι μια εικονική προσομοίωση της ροής των μεταβολικών δρόμων του ανθρώπινου μεταβολισμού. Αποτελεί λοιπόν, ένα διαδραστικό εργαλείο με σκοπό να δώσει πληροφορίες σχετικά με τους μεταβολίτες, τις αντιδράσεις και τα ένζυμα που συμμετέχουν στη κάθε μεταβολική οδό.

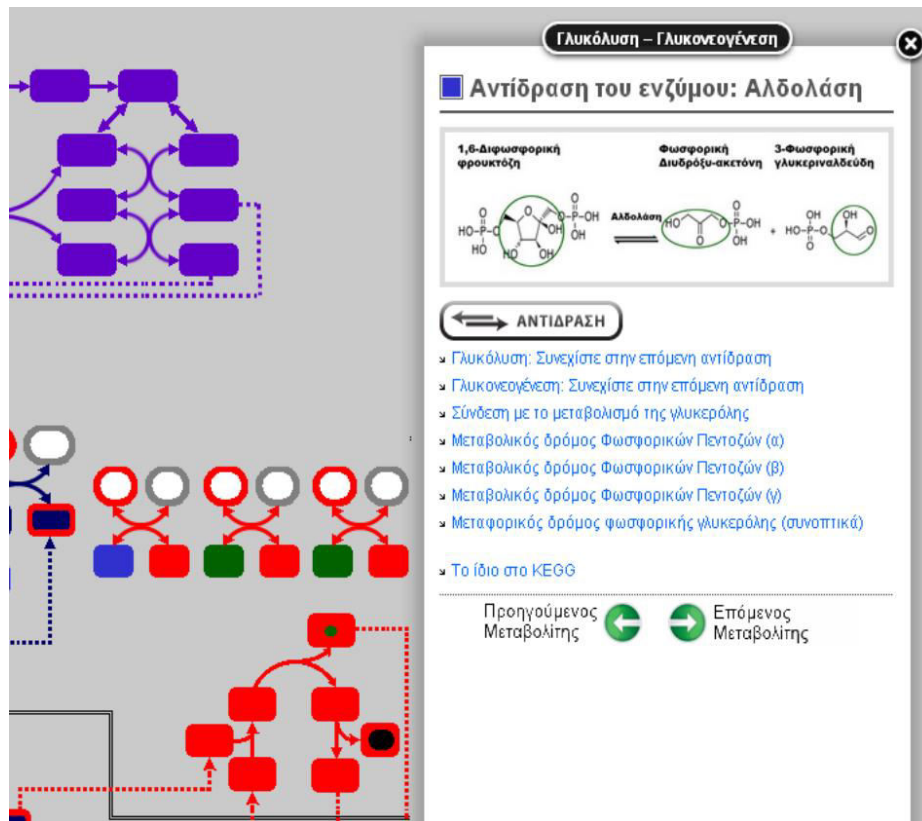
Πιο συγκεκριμένα, τα διάφορα σχήματος πλαίσια που υπάρχουν στο χάρτη απεικονίζουν τους μεταβολίτες ενώ τα βέλη τις χημικές αντιδράσεις. Όπου υπάρχει διπλό βέλος συμβολίζει τις αμφίδρομες αντιδράσεις ενώ όπου το βέλος είναι προς μία μόνο κατεύθυνση, οι αντιδράσεις είναι μονόδρομες. Επίσης παρατηρούμε ότι κάποιοι μεταβολίτες, όπως για παράδειγμα το ακέτυλο-σύνενζυμο Α και το α-κετογλουταρικό που είναι μεταβολίτες-κλειδιά, αναγράφονται πάνω στο σχήμα (Ac-CoA και αKG αντίστοιχα) ώστε να είναι ορατοί άμεσα.

Στη συνέχεια, η επιλογή ενός μεταβολίτη ή μιας χημικής αντίδρασης οδηγεί σε μια νέα διαφάνεια που παρέχει επιπλέον πληροφορίες για τον αντίστοιχο μεταβολίτη ή αντίδραση (εικόνα 5.2). Παράλληλα, στην ίδια διαφάνεια

δίνονται πληροφορίες για όλους τους άλλους δρόμους που χρησιμοποιούν τον ίδιο μεταβολίτη, με δυνατότητα επιλογής της αντίστοιχης διαφάνειας του κάθε δρόμου ακολουθώντας το διαδικτυακό δεσμό (εικόνα 5.3). Με τον ίδιο τρόπο, δηλαδή μέσω των διαφανειών, γίνεται η μετάβαση από το κάθε μεταβολικό δρόμο στους υπόλοιπους και από την κάθε χημική αντίδραση στην επόμενη. Επίσης με την προσθήκη του κωδικού Kegg και της διαδικτυακής διεύθυνσης σε κάθε διαφάνεια δίνεται η δυνατότητα να διασταυρωθούν οι πληροφορίες που παρέχει η εφαρμογή στον χρήστη με αυτές του παγκοσμίως αναγνωρισμένου ιστοτόπου.



Εικόνα 5. 2: Περιγραφή της 1,6-Δισφωφορική Φρουκτόζη



**Εικόνα 5. 3: Περιγραφή της αντίδρασης της μετατροπής της 1,6-Δισφωσφορική Φρουκτόζη σε 3-Φωσφορική γλυκεριναλδεύδη**

Ο νέος προτεινόμενος μεταβολικός χάρτης προστίθεται σε μια ήδη μακριά λίστα πολύτιμων μεταβολικών χαρτών αλλά έχει κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που τον καθιστούν χρήσιμο διδακτικό εργαλείο για τη διδασκαλία του μεταβολισμού της ενέργειας. Περιέχει τις βασικές πληροφορίες για τους πιο σημαντικούς μεταβολικούς δρόμους του ανθρώπινου μεταβολισμού που αφορούν κυρίως την επιστήμη της Διατροφής και Διαιτολογίας. Αντίθετα, οι μεταβολικοί χάρτες του KEGG, iPath, Roche, Σαγκάης και IUBMB-Sigma-Nicholson παρουσιάζουν εκτενέστερα τις μεταβολικές πορείες περιέχοντας περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το μεταβολισμό γενικότερα (όχι μόνο όσες αφορούν την επιστήμη της Διατροφής). Παρουσιάζεται με τη μορφή διαγράμματος ώστε να βοηθήσει το χρήστη να κατανοήσει ευκολότερα τη ροή των αντιδράσεων του μεταβολισμού. Από την άλλη πλευρά, η ηλεκτρονική σελίδα της Metacyc και των πανεπιστημίων της Μινεσότα και του Pittsburgh έχει τη μορφή

εγκυκλοπαίδειας, χωρίς να υπάρχει δηλαδή ένα διάγραμμα που να δείχνει τη σύνδεση των μεταβολικών οδών και κατόπιν επιλογή αναζήτησης συγκεκριμένων πληροφοριών. Επιπλέον, η ηλεκτρονική εγκυκλοπαίδεια του Pittsburgh δίνει πληροφορίες για την κάθε αντίδραση/μεταβολίτη με τη μορφή παιχνιδιού. Ακόμη, ο χάρτης παρουσιάζει την κάθε αντίδραση και τον κάθε μεταβολίτη σε διαφορετική διαφάνεια έτσι ώστε ο χρήστης να μπορεί να ανοίγει μόνο αυτή που τον ενδιαφέρει κάθε φορά. Επίσης, ακουμπώντας με το ποντίκι τον κάθε μεταβολίτη αναγράφεται το όνομά του, βοηθώντας έτσι τον χρήστη σε γρηγορότερη αναζήτηση πληροφοριών. Σε αντίθεση με τον μεταβολικό χάρτη των πανεπιστημίων του Akron όπου παρουσιάζονται όλες οι αντιδράσεις του κάθε δρόμου σε μια διαφάνεια χωρίς να αναγράφονται τα ονόματα των μεταβολιτών και των ενζύμων που λαμβάνουν μέρος κάθε φορά. Τέλος, ο χρήστης μπορεί να παρακολουθήσει την ροή των διαδοχικών αντιδράσεων μια προς μια σε διαφορετικές διαφάνειες και όχι όλες σε μια διαφάνεια όπως λειτουργεί ο μεταβολικός χάρτης του πανεπιστημίου Fernando Pessoa. Έτσι, δίνεται η δυνατότητα ανάλυσης της κάθε αντίδρασης και του ενζύμου της χωριστά από τις υπόλοιπες.

Ο σκοπός της δημιουργίας του μεταβολικού αυτού εργαλείου είναι η χρησιμοποίηση του ως εκπαιδευτικό βοήθημα ηλεκτρονικής μορφής για τους φοιτητές του τμήματος Διατροφής και Διαιτολογίας καθώς και για όποιον ενδιαφέρεται να αναζητήσει πληροφορίες σχετικά με τους κύριους μεταβολικούς δρόμους του ανθρώπινου μεταβολισμού. Παράλληλα, υπάρχει και η επιλογή της ελληνικής γλώσσας για την ευκολότερη κατανόησή του από τους φοιτητές του τμήματός μας καθώς και γενικά από Έλληνες χρήστες. Περιέχει τις βασικές πληροφορίες για τους πιο σημαντικούς μεταβολικούς δρόμους του ανθρώπινου μεταβολισμού που αφορούν κυρίως την επιστήμη της Διατροφής και Διαιτολογίας. Αυτοί είναι, ο μεταβολικός δρόμος της γλυκόλυσης, της γλυκονεογένεσης, του κύκλου του κιτρικού οξέος, του κύκλου του γλυοξιλικού οξέος, του κύκλου της ουρίας, των φωσφορικών πεντοζών, της σύνθεση κετονοσωμάτων, της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων, του γλυκογόνου των ακυλο-γλυκερολών και της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Παρουσιάζεται με τη μορφή διαγράμματος ώστε να βοηθήσει το χρήστη να κατανοήσει ευκολότερα τη ροή των αντιδράσεων του μεταβολισμού. Το διάγραμμα αυτό παρουσιάζει ξεχωριστά το κάθε

μεταβολικό δρόμο, ενώ παράλληλα δείχνει και τον τρόπο σύνδεσης της μιας μεταβολικής οδού με τις υπόλοιπες. Ο κάθε μεταβολικός δρόμος απεικονίζεται με διαφορετική απόχρωση και οι μεταβολίτες που εμπιέρονται σε αυτόν, σε διάφορου σχήματος πλαίσια. Ακόμη, ο χάρτης παρουσιάζει την κάθε αντίδραση και τον κάθε μεταβολίτη σε διαφορετική διαφάνεια έτσι ώστε ο χρήστης να μπορεί να ανοίγει μόνο αυτή που τον ενδιαφέρει κάθε φορά. Επίσης, ακουμπώντας με το ποντίκι τον κάθε μεταβολίτη αναγράφεται το όνομά του, βοηθώντας έτσι τον χρήστη σε γρηγορότερη αναζήτηση πληροφοριών. Ο χρήστης μπορεί να παρακολουθήσει την ροή των διαδοχικών αντιδράσεων μια προς μια σε διαφορετικές διαφάνειες και όχι όλες σε μια διαφάνεια. Έτσι, δίνεται η δυνατότητα ανάλυσης της κάθε αντίδρασης και του ενζύμου της χωριστά από τις υπόλοιπες. Η κάθε διαφάνεια, είτε περιέχει μεταβολίτη είτε χημική αντίδραση, δείχνει κάτω και δεξιά το μεταβολικό δρόμο που ανήκει. Επιπλέον, δίπλα στο όνομα του μεταβολίτη ή της αντίδρασης υπάρχει χρωματική ένδειξη της αντίστοιχης οδού. Τέλος, παρατηρούμε ότι κάποιοι μεταβολίτες, όπως για παράδειγμα το ακέτυλο-σύνενζυμο A και το ακετογλουταρικό που είναι μεταβολίτες-κλειδιά, αναγράφονται πάνω στο σχήμα σε συντομογραφία δηλαδή ως Ac-CoA και αKG αντίστοιχα ώστε να είναι ορατοί άμεσα. Ακόμη, επειδή οι μεταβολίτες αυτοί συμμετέχουν σε περισσότερες από έναν δρόμους, φαίνεται με τον τρόπο αυτό ο αριθμός των δρόμων που τους περιέχουν. Ωστόσο στην εφαρμογή του νέου προτεινομένου μεταβολικού χάρτη πραγματοποιήθηκαν κάποιες βελτιώσεις προκειμένου να γίνει πιο λεπτομερής.

### **Συνοπτικά αλλαγές έγιναν στους εξής τομείς:**

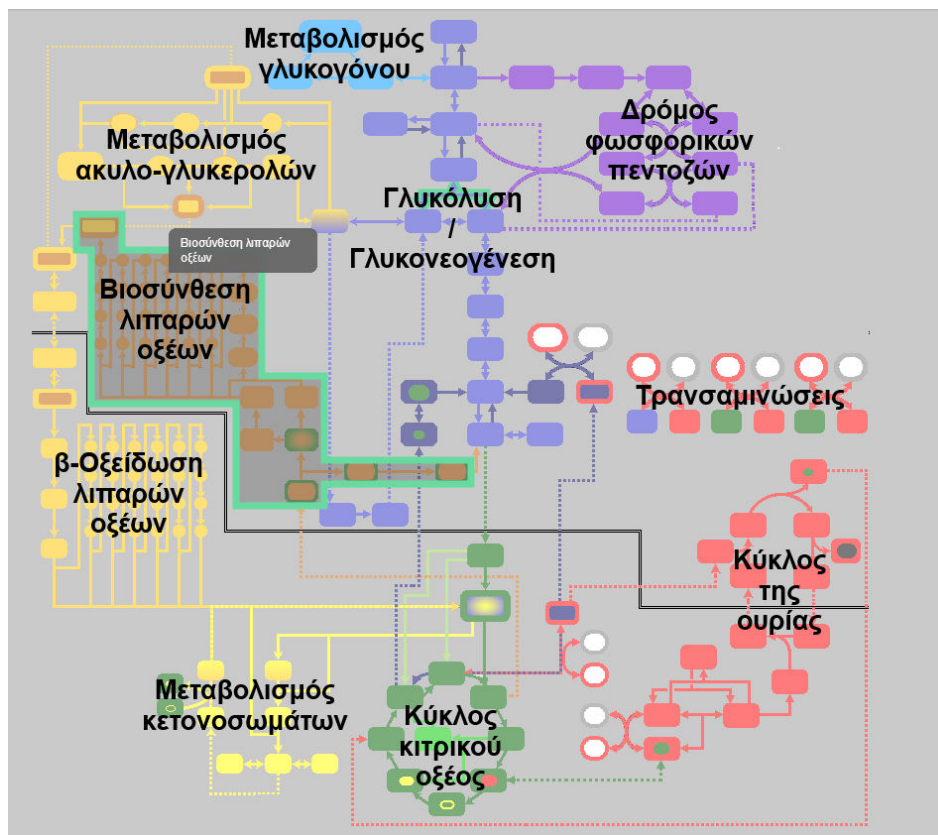
1. Αντιστοίχιση των stre στις επισημάνσεις της εφαρμογής κατά την περιήγηση στην κεντρική σελίδα (onmouseover στο επίπεδο προγραμματισμού) και αντιστοίχιση με τα ένζυμα των αντιδράσεων.
2. Βελτίωση της εικαστικής εικόνας της εφαρμογής με την βελτίωση της ανάλυσης των εικόνων ανά pixel, με την χρήση του προγράμματος paint net.
3. Ξεχωριστή αναφορά και διαχωρισμός των μεταβολικών οδών μεταξύ τους.
4. Προσθήκη πλαισίων διάκρισης των μεταβολικών οδών στην κεντρική σελίδα σε Ελληνικά και Αγγλικά.
5. Βελτίωση της εικόνας αντιδράσεων και ενζύμων
6. Χρήση κωδικών ονομασιών από τον ιστότοπο του Kegg (αναζήτηση

των ενζύμων βάση των αντιδράσεων που λαμβάνουν μέρος και του μεταβολικού δρόμου που ανήκουν και αντιστοιχίσαμε τον σύνδεσμο στην διεύθυνση του χάρτη)

7. Τελικός έλεγχος λειτουργίας του λογισμικού πριν το ανέβασμα στο διαδίκτυο

### 5.1.1. Αντιστοίχιση των stre στις επισημάνσεις της εφαρμογής κατά την περιήγηση στην κεντρική σελίδα (onmouseover στο επίπεδο προγραμματισμού) και αντιστοίχιση με τα ένζυμα των αντιδράσεων.

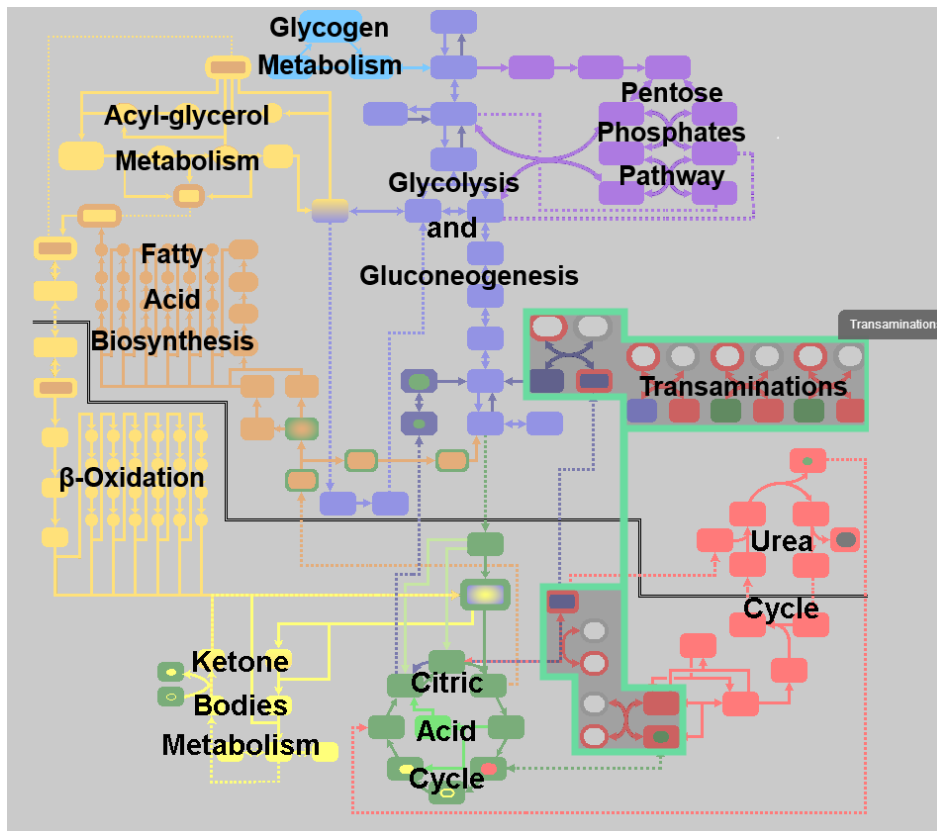
Προστέθηκε η δυνατότητα να φαίνεται το περιεχόμενο του κάθε αντικείμενου του χάρτη, μεταβολίτες και ένζυμα αντιδράσεων, με onmouseover. Για το σκοπό αυτό προστέθηκαν οι αντίστοιχες παράμετροι (string) για όλους τους μεταβολίτες και τα ένζυμα των αντιδράσεων. Ειδικά στα ένζυμα (παράμετροι stre) χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια νούμερα με τα νούμερα που χρησιμοποιούνται για κάθε «αντικείμενο» (mark), κάτι που διευκόλυνε σημαντικά τις παρεμβάσεις σε επίπεδο προγραμματισμού στη java.



Εικόνα 5.4: Περιγραφή της αντιστοίχισης των stre στις επισημάνσεις της κεντρικής σελίδας

### 5.1.2. Βελτίωση της εικαστικής εικόνας της εφαρμογής με την βελτίωση της ανάλυσης των εικόνων ανά pixel, με την χρήση του προγράμματος paint net.

Πραγματοποιήθηκε η διόρθωση και η βελτίωση της ανάλυσης των εικόνων των συντακτικών τύπων ,των αντιδράσεων και των ενζύμων που περιέχονται στα <<αντικείμενα>>( marks) και εξηγούν αναλυτικά τις αντιδράσεις και τα ένζυμά τους. Βελτίωση της εικόνας (pixels) έγινε και στην κεντρική σελίδα. Οι αλλαγές αυτές έγιναν με την βοήθεια του προγράμματος paint net.

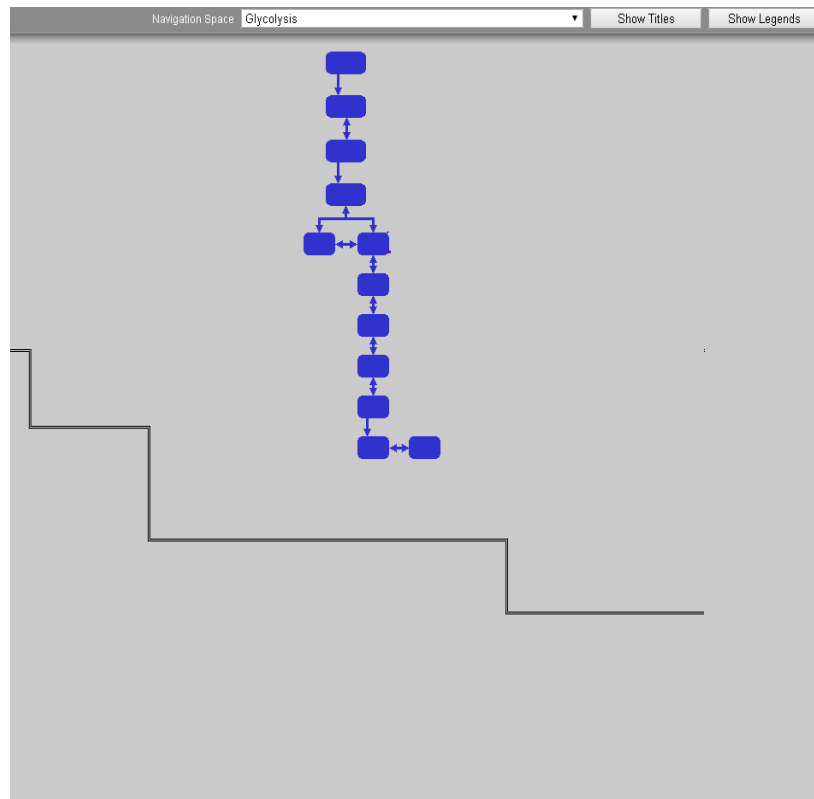


Εικόνα 5.5: Περιγραφή της βελτίωσης της εικόνας της κεντρικής σελίδας με το πρόγραμμα paint net

### 5.1.3. Ξεχωριστή αναφορά και διαχωρισμός των μεταβολικών οδών μεταξύ τους.

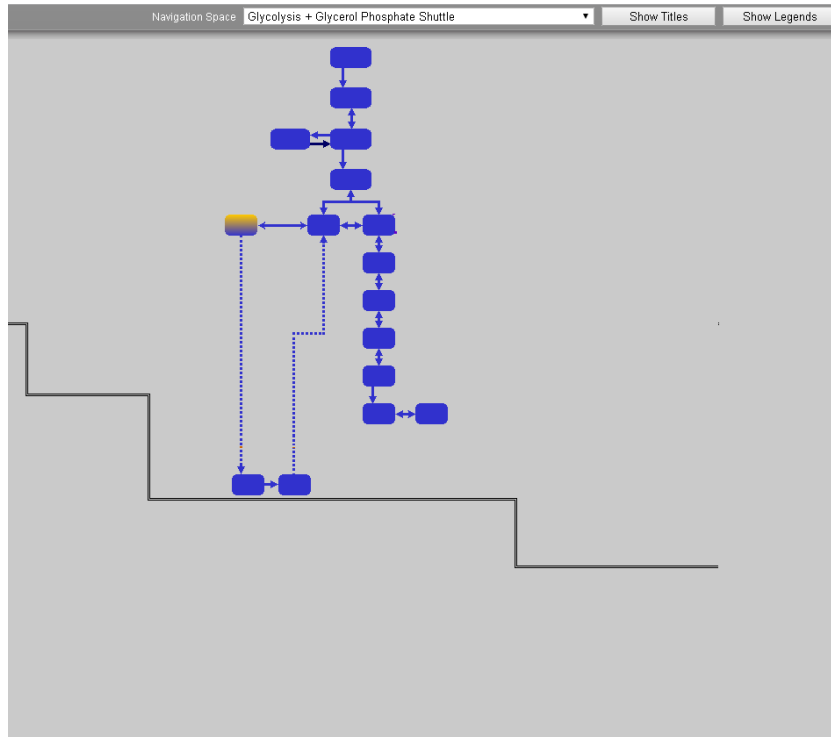
Στις νέες δυνατότητες της εφαρμογής προστέθηκε και η δυνατότητα στο άνω μέρος της σελίδας ,της επιλογής κάθε μεταβολικής οδού ξεχωριστά. Σκοπός είναι η καλύτερη δυνατή και ταχύτερη περιήγηση του χρήστη στον ιστότοπο. Για τον σκοπό αυτό προστέθηκαν οι αντίστοιχες παράμετροι (string) για όλους

τους μεταβολίτες και τα ένζυμα των αντιδράσεων. Ειδικά στα ένζυμα (παράμετροι `stre`) χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια νούμερα με τα νούμερα που χρησιμοποιούνται για κάθε «αντικείμενο» (`mark`), κάτι που διευκόλυνε σημαντικά και τις αλλαγές στην σελίδα της `java`

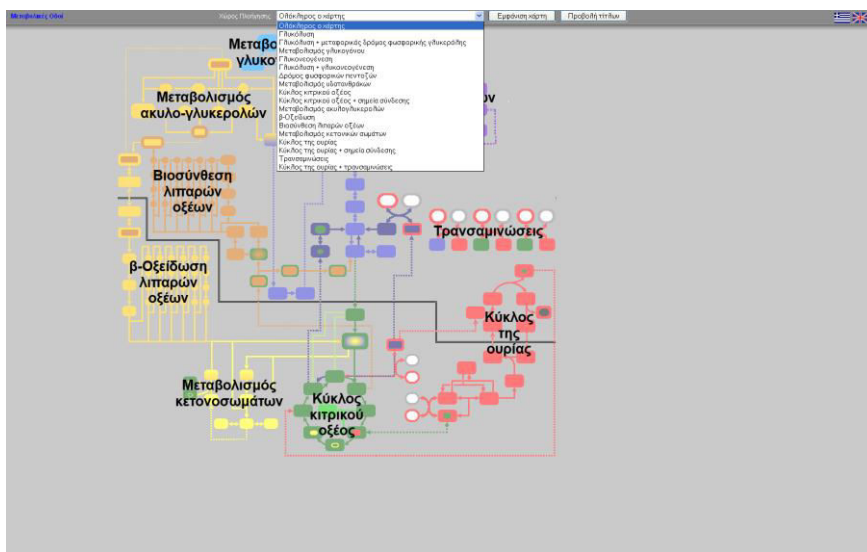


**Εικόνα 5.6:** Παράδειγμα διαχωρισμού των μεταβολικών οδών στην γλυκόλυση





Εικόνα 5.8: Παράδειγμα διαχωρισμού των μεταβολικών οδών στην κεντρική σελίδα στην γλυκόλυση και στον μεταφορικό δρόμο της φωσφορικής γλυκερόλης

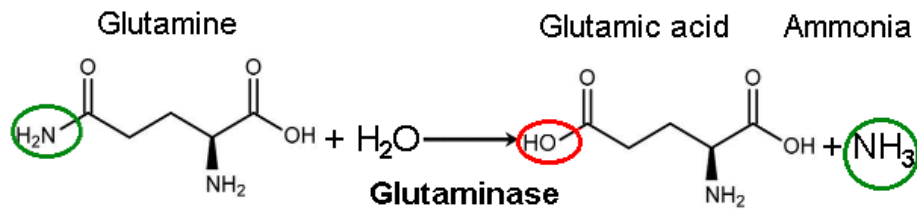


Εικόνα 5.8: Παράδειγμα διαχωρισμού όλων των μεταβολικών οδών στην κεντρική σελίδα

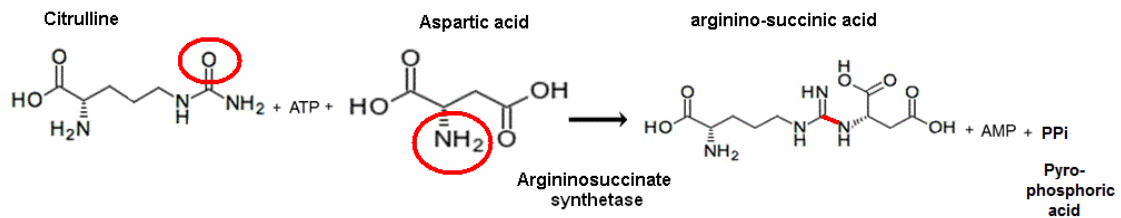


### 5.1.5. Βελτίωση της εικόνας αντιδράσεων και ενζύμων

Με την χρήση του προγράμματος paint net πραγματοποιήθηκαν οι κατάλληλες διορθώσεις στα ένζυμα και τις αντιδράσεις, είτε για την διόρθωση σφαλμάτων που προϋπήρχαν, είτε για την βελτίωση της εικόνας των αντιδρά



5.10: Παραδείγματα ενζυμικών αντιδράσεων που βελτιώθηκαν (Glutaminase)



5.10: Παραδείγματα ενζυμικών αντιδράσεων που βελτιώθηκαν (Argininosuccinate synthetase)

### 5.1.6. Χρήση κωδικών ονομασιών από το πρόγραμμα Kegg

Η παραπομπή για κάθε συντακτικό τύπο, ένζυμο και αντίδρας μας επιτρέπει να ανατρέξουμε στον ιστότοπο του Kegg, για να διαπιστώσουμε την ορθότητα των δεδομένων της εφαρμογής μας.

### 5.11: Παράδειγμα της χρήσης του Kegg στην βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων και η παραπομπή στον ιστότοπο του Kegg

**KEGG** COMPOUND: C04618 Help

<b>Entry</b>	C04618	Compound
<b>Name</b>	(3R)-3-Hydroxybutanoyl-[acyl-carrier protein]; (R)-3-Hydroxybutanoyl-[acyl-carrier protein]	
<b>Formula</b>	C4H7O2SR	
<b>Structure</b>	<p>C04618</p> <p><a href="#">Mol file</a> <a href="#">KCF file</a> <a href="#">DB search</a> <a href="#">Jmol</a> <a href="#">KegDraw</a></p>	
<b>Comment</b>	Type: generic compound in reaction hierarchy	
<b>Reaction</b>	R04428 R04533	
<b>Pathway</b>	map00061 Fatty acid biosynthesis map01100 Metabolic pathways map01212 Fatty acid metabolism	
<b>Enzyme</b>	1.1.1.100 2.3.1.85 2.3.1.86 4.2.1.59	
<b>Other DBs</b>	PubChem: 7208	
<b>KCF data</b>	<a href="#">Show</a>	

**All links**

- Pathway (2276)
- KEGG PATHWAY (11)
- KEGG MODULE (2265)
- Chemical substance (1)
- PubChem (1)
- Chemical reaction (9)
- KEGG ENZYME (4)
- KEGG REACTION (2)
- KEGG RPAIR (3)
- Gene (12715)
- KEGG GENES (12715)
- All databases (15001)

[Download RDF](#)

» [Japanese version](#)

DBGET integrated database retrieval system

### 5.12: Παραπομπή στο 3- Υδροξυ- βουτύρυλο- CoA στο Kegg

### **5.1.7. Τελικός έλεγχος λειτουργίας του λογισμικού πριν το ανέβασμα στο διαδίκτυο**

Πριν την δημοσίευση του λογισμικού στο διαδίκτυο, έγινε αναλυτικός έλεγχος στην λειτουργικότητα της εφαρμογής και την ομαλή λειτουργία της. Ελέγχθηκαν αναλυτικά οι αντιδράσεις, τα ένζυμα και οι συντακτικοί τύποι, αλλά και η σωστή αντιστοίχιση τους με τους κωδικούς του Kegg. Επίσης η εικόνα των μεταβολικών οδών της εφαρμογής, η ομαλή λειτουργία των πλαισίων διάκρισης τους και η αντιστοίχιση των stre με τα <<αντικείμενα>> (marks). Μετά την ολοκλήρωση του ελέγχου το πρόγραμμα είναι έτοιμο για την δημοσιοποίησή του.

## **6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

- Επιτυχία καλύτερης λειτουργικότητας της εφαρμογής ,με την χρήση του ommouseover και της παραπομπής στον ιστότοπο του Kegg με την νέα επιλογή που εμφανίζεται στην διαφάνεια.
- Μεγαλύτερη ακρίβεια στην διάκριση μεταξύ των μεταβολικών οδών, των ενζυμικών αντιδράσεων και των επισημάνσεων στην κεντρική σελίδα με την χρήση του προγράμματος paint net.
- Αναλυτικός διαχωρισμός κάθε μεταβολικής οδού, στην κεντρική σελίδα με την προσθήκη ξεκάθαρων πλαισίων διάκρισης ,που βοηθα τον χρήστη στην ομαλότερη περιήγησή του στην εφαρμογή του νέου προτεινόμενου μεταβολικού χάρτη.
- Νέα δυνατότητα ταυτοποίησης της ορθότητας των αντιδράσεων ,των ενζύμων, της ονοματολογίας και των συντακτικών- χημικών τύπων με την παραπομπή στον ιστότοπο του Kegg. Το Kegg αποτελεί το υπόβαθρο του νέου προτεινόμενου μεταβολικού χάρτη.
- Βελτίωση της εικαστικής εικόνας των <<αντικειμένων>> (marks) με την χρήση του προγράμματος paint net. Έγινε διόρθωση και βελτίωση στις αντιδράσεις, τα ένζυμα και στους συντακτικούς τύπους, στα πλαίσια της γενικότερης βελτίωσης της εφαρμογής. Με αυτό τον τρόπο η περιήγηση στο πρόγραμμα έγινε πιο εύκολη.

## ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

- Μεταβολικός χάρτης KEGG, <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html> .
- Μεταβολικός χάρτης iPath, <http://pathways.embl.de/> .
- Μεταβολικός χάρτης Roche, [http://web.expasy.org/cgi-bin/pathways/show\\_thumbnails.pl](http://web.expasy.org/cgi-bin/pathways/show_thumbnails.pl)
- Μεταβολικός χάρτης IUBMB-Sigma-Nichol, <http://www.sigmaaldrich.com/life-science/metabolomics/learning-center/metabolic-pathways.html>
- Μεταβολικός χάρτης του πανεπιστημίου Fernando Pessoa, <http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/integration.htm>
- Μεταβολικός χάρτης του εθνικού κέντρου ανθρωπίνου γονιδιώματος της Σαγκάης, <http://www.chgc.sh.cn/japonicum/Sjpathway/>
- Εγκυκλοπαίδεια μεταβολικών δρόμων του πανεπιστήμιο της Μινεσότα, <http://umbbd.ethz.ch/>
- Εγκυκλοπαίδεια μεταβολικών δρόμων MetaCyc, <http://metacyc.org/>
- Μεταβολικός χάρτης του πανεπιστημίου του Pittsburgh, <http://www.pitt.edu/~jbrodsky/biosc1820/studyguide.html>

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ**

- Georg Lofler, (2009). Βασικές αρχές Βιοχημείας σε στοιχεία Παθοβιοχημείας. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη
- Hans Konrad Biesalski, Peter Grimm, (2008). Εγχειρίδιο διατροφής. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη
- Χ. Κατσικάς, (2009). Βιοχημεία ΙΙ. Α.Τ.Ε.Ι ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ.
- Berg J., Tymoczko J. and Stryer L., (2006). «Βιοχημεία Ι και ΙΙ», Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Vander MD, Sheiman PhD, Luciano PhD, (2008). Φυσιολογία του ανθρώπου ΙΙ - Μηχανισμός της λειτουργίας του οργανισμού . Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη.
- Αθανάσιου Σμοκοβίτη, (2008). Βασικές αρχές φυσιολογικής λειτουργίας του οργανισμού. University studio press.
- Π. Κατινάκης, (2004). Βιοχημεία. Εκδόσεις Εμβρύο, Αθήνα.
- Κ. Βαρσαλμίδα, (2001). Φυσιολογία του Ανθρώπου. University studio press.
- Ολυμπία Γκόμπο Τζιαμπίρη, (2001). Η φυσιολογία του ανθρώπου, Τόμος πρώτος. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.