Lipid metabolism

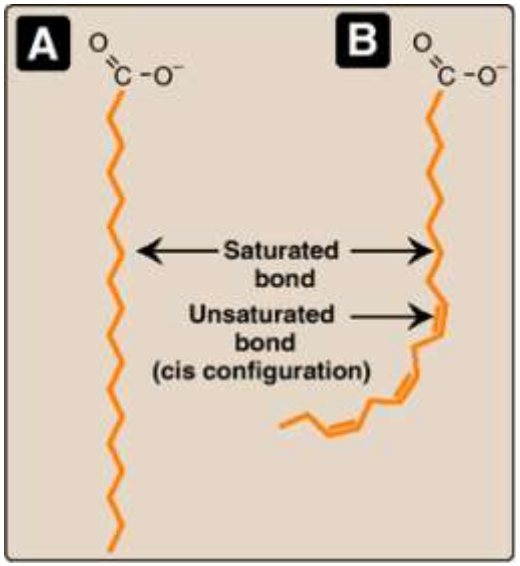
Fatty acids
Saturation of fatty acids

- Fatty acid chains (with no double bonds or one or more double bonds that are always in the cis configuration) and this causes fatty acid to kink at that position

سلاسل الأحماض الدهنية (بدون روابط مزدوجة أو رابطة مزدوجة واحدة أو أكثر تكون دائمًا في التكوين cis) وهذا يتسبب في انحناء الحمض الدهني عند هذا الموضع

- Addition of double bond decreases the melting temperature (T_m) of a fatty acid, whereas increasing the chain length increases the T_m

إضافة رابطة مزدوجة تقلل من درجة انصهار (T) الحمض الدهني، بينما زيادة طول السلسلة تزيد من T،



على سبيل المثال، حمض الأراكيدونيك، 20:4(5، 8، 11، 14)، يتكون من 20 ذرة كربون وروابط مزدوجة (بين ذرات الكربون 5-6، 8-9، 11-12، و14-15). تسمى ذرة الكربون التي ترتبط بها مجموعة الكربوكسيل (ذرة الكربون 2) ذرة الكربون ألفا، وذرة الكربون 3 هي ذرة الكربون بيتا. تسمى ذرة الكربون في مجموعة الميثيل الطرفية ذرة الكربون واو بغض النظر عن طول السلسلة

Chain length of fatty acids

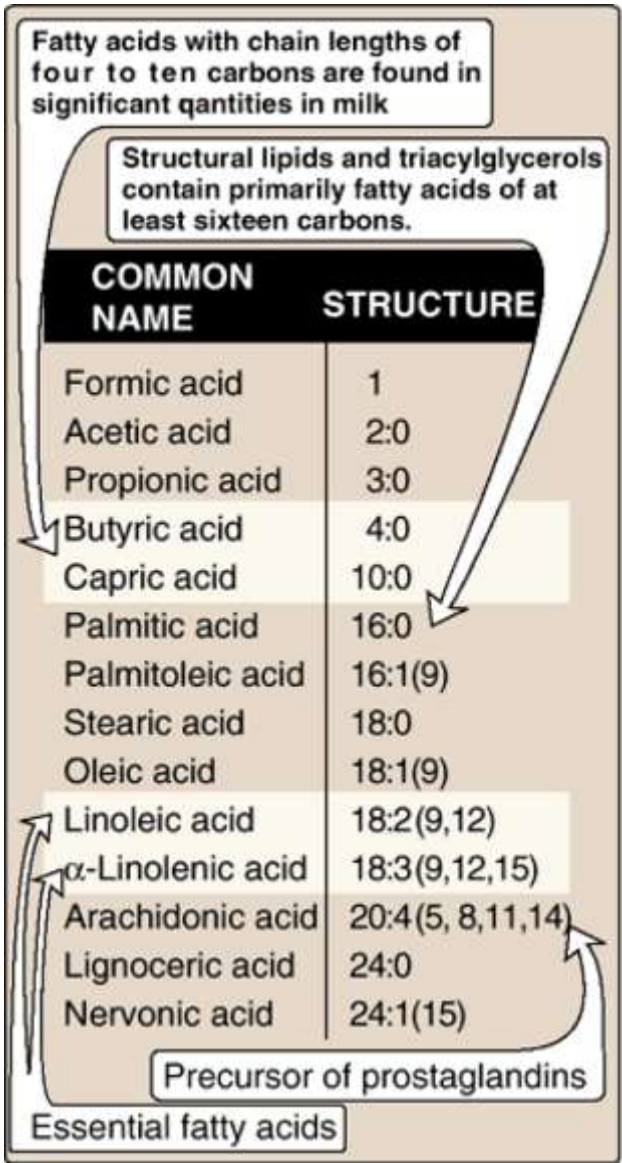
يشير الرقم قبل النقطتين إلى عدد ذرات الكربون في السلسلة، وتشير الأرقام التي تلي النقطتين إلى عدد ومواقع الروابط المزدوجة

- The number before the colon indicates the number of carbons in the chain, and those after the colon indicate the numbers and positions of double bonds

- For example, arachidonic acid, 20:4(5, 8, 11, 14), is 20 carbons long ana double bonds (between carbons 5-6, 8-9, 11-12, and 14-15). The carbon to which the carboxyl group is attached (carbon 2) called the α-carbon, carbon 3 is the β-carbon. The carbon of the terminal methyl group is called ω-carbon regardless of the chain length

- Arachidonic acid is referred to as an ω-6 while linolenic acid, 18:3(9,12,15), is an ω-3 fatty acid.

يُشار إلى حمض الأراكيدونيك باسم حمض دهني من نوع أوميغا-6، بينما يُصنف حمض اللينولينيك، 18:3(9,12,15)، ضمن الأحماض الدهنية من نوع أوميغا-3.



Essential fatty acids

- Two fatty acids are dietary essentials in humans:
  - Linoleic acid, which is the precursor of arachidonic acid, the substrate for prostaglandin synthesis

    حمض اللينوليك، وهو طليعة حمض الأراكيدونيك، وهو الركيزة لتخليق البروستاجلاندين
  - Linolenic acid, the precursor of other ω -3 fatty acids important for growth development

    حمض اللينولينيك، وهو طليعة أحماض أوميغا 3 الدهنية الأخرى المهمة للنمو والتطور
  - A deficiency of linolenic acid rest decreased vision and altered learning behaviors

    نقص حمض اللينولينيك يؤدي إلى انخفاض الرؤية وتغير سلوكيات التعلم
  - Arachidonic acid becomes essential if linoleic acid is deficient in the diet.

    يصبح حمض الأراكيدونيك ضروريًا إذا كان حمض اللينوليك ناقصًا في النظام الغذائي.

De novo synthesis of fatty acids

في البشر، يحدث تخليق الأحماض الدهنية بشكل أساسي في الكبد والغدد الثديية المرضعة، وبدرجة أقل في الأنسجة الدهنية.

- In humans, fatty acid synthesis occurs primarily in the **liver** and **lactating mammary glands** and, to a lesser extent, in **adipose tissue**.
- The process incorporates carbons from acetyl CoA into the growing fatty acid chain, using ATP and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH).

تتضمن هذه العملية دمج ذرات الكربون من أسيتيل CoA في سلسلة الأحماض الدهنية المتنامية، باستخدام ATP وNADPH المختزل.

إنتاج أسيتيل CoA السيتوبلازمي

- Production of cytosolic acetyl CoA
- First acetate units is transferred from mitochondrial acetyl CoA to the cytosol. Mitochondrial acetyl CoA is produced by:
  - The oxidation of pyruvate
  - The catabolism of fatty acids
  - Ketone bodies
  - Certain amino acids

يتم نقل وحدات الأسيتات الأولى من أسيتيل CoA الميتوكوندري إلى السيتوسول. يتم إنتاج أسيتيل CoA الميتوكوندري عن طريق:
أكسدة البيروفات
هدم الأحماض الدهنية
أجسام الكيتون
بعض الأحماض الأمينية

- The coenzyme A portion of acetyl CoA cannot cross the mitochondrial membrane and only the acetyl portion is transported to the cytosol. It does so in the form of citrate produced by the condensation of oxaloacetate (OAA) and acetyl CoA

لا يستطيع جزء من مرافق الإنزيم A من أسيتيل CoA عبور غشاء الميتوكوندريا، ويتم نقل جزء الأسيتيل فقط إلى السيتوسول. ويحدث ذلك على شكل سترات ناتجة عن تكثيف أوكسالوأسيتات (OAA) وأسيتيل CoA

1. translocation of citrate from the mitochonderion to the cytosol

- The translocation of citrate from the mitochonderion to the cytosol, where it is cleaved by **ATP-citrate lyase** to produce cytosolic acetyl CoA and OAA, occurs when the mitochondrial substrate concentration is high.

يحدث انتقال السترات من الميتوكوندريا إلى السيتوسول، حيث يتم شطره بواسطة إنزيم ATP-citrate lyase لإنتاج أسيتيل CoA السيتوسولي وO AA، عندما يكون تركيز الركيزة الميتوكوندرية مرتفعًا.

هذا الانزايم يلي بوقف تكسير ال citrate

- This is observed when isocitrate dehydrogenase is inhibited by the presence of large amounts of ATP. causing citrate and isocitrate to accumulate.

يُلاحظ هذا عند تثبيط إنزيم إيزوسترات داهيدروجينيز بوجود كميات كبيرة من ATP، مما يؤدي إلى تراكم السترات والإيزوسترات.

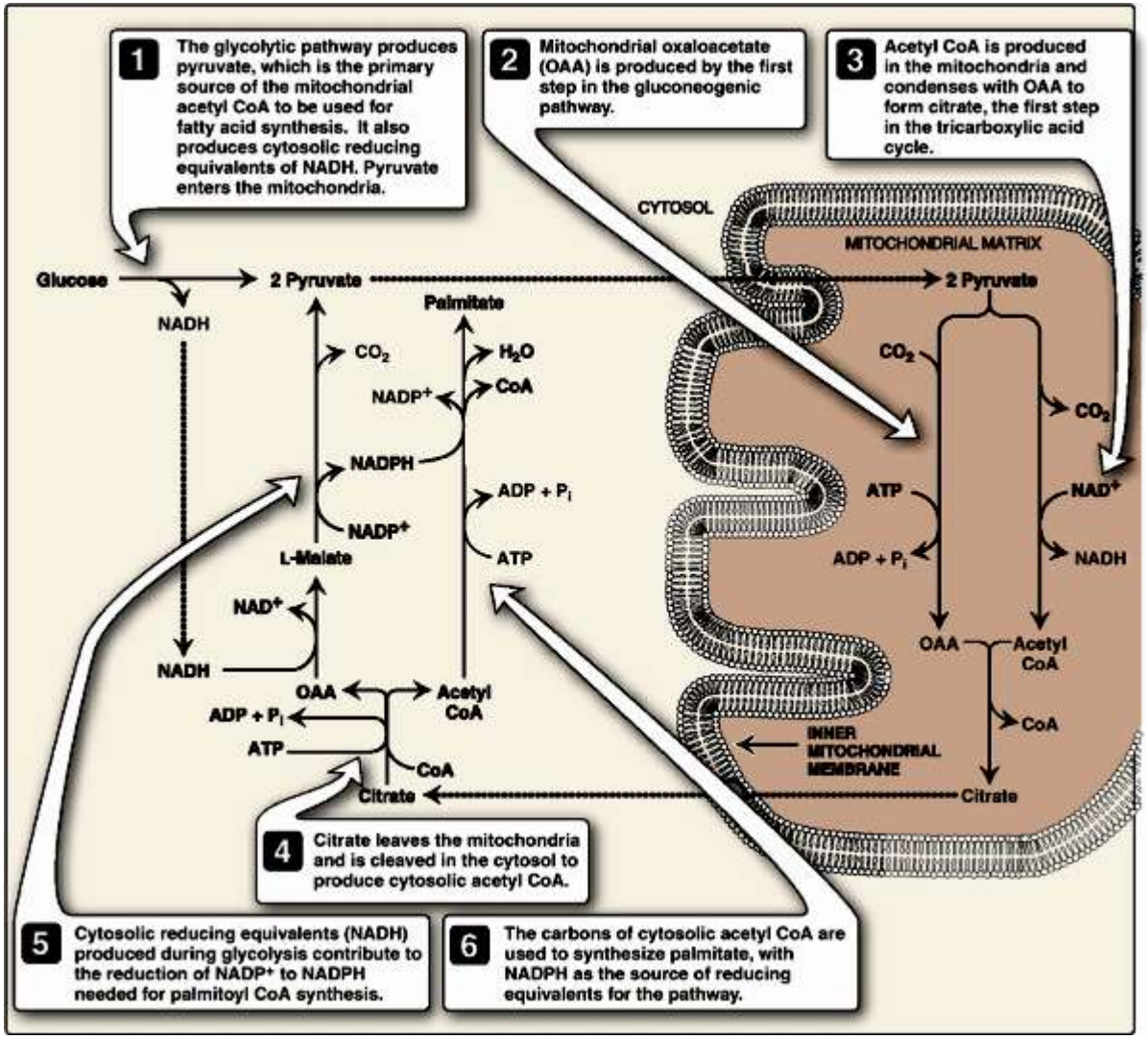
- A large amount of ATP is needed for fatty acid synthesis

هناك حاجة إلى كمية كبيرة من ATP لتخليق الأحماض الدهنية

- The increase in both ATP and citrate enhances this pathway.

زيادة كل من ATP والسترات تُعزز هذا المسار.

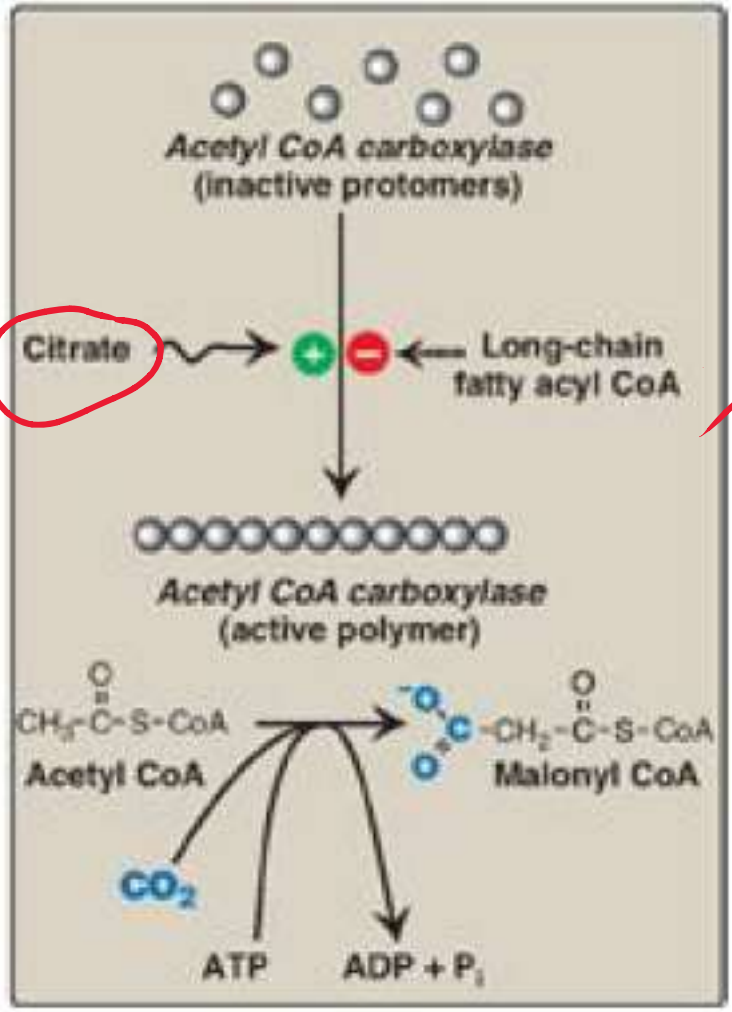
Source of cytosolic Acetyl coA



2. Carboxylation of acetyl CoA to form malonyl CoA

- The carboxylation of acetyl CoA to form malonyl CoA is catalyzed by acetyl CoA carboxylase and requires HCO_3^- and ATP and biotin coenzyme.

يتم تحفيز كربوكسيل أسيتيل CoA لتكوين مالونيل CoA بواسطة أسيتيل CoA كربوكسيلاز ويتطلب HCO3 وATP والبيوتين كوإنزيم.



Regulation of acetyl CoA carboxylase

Short-term regulation of acetyl CoA carboxylase:

- This carboxylation is both the rate-limiting and the regulated step in fatty acid synthesis
- The acetyl CoA carboxylase is a dimer. Which is allosterically activated by citrate by polymerizing it.
- The enzyme can be allosterically inactivated by
  - Long-chain fatty acyl CoA (the end product of the pathway), which causes its depolymerization.
  - Reversible phosphorylation in the presence of epinephrine and glucagon
- In the presence of insulin, Acetyl CoA carboxylase is dephosphorylated and, so activated.

Long-term regulation of acetyl CoA carboxylase:

- Prolonged consumption of high-calorie, high-carbohydrate diets causes an increase in acetyl CoA carboxylase synthesis, thus increasing fatty acid synthesis.
- Conversely, a low-calorie diet or fasting causes a reduction in fatty acid synthesis by decreasing the synthesis of acetyl CoA carboxylase.

تنظيم أسيتيل كو أ كاربوكسيلاز

التنظيم قصير المدى لأسيتيل كو أ كاربوكسيلاز:

- تُعد هذه الكربوكسيلية الخطوة المحددة لمعدل التفاعل والخطوة المنظمة في تخليق الأحماض الدهنية
- إن أسيتيل كو أ كاربوكسيلاز عبارة عن ثنائي، يتم تنشيطه بشكل غير مباشر بواسطة السترات عن طريق بلمرته.
- يمكن تعطيل الإنزيم بشكل غير مباشر بواسطة
  - أسيل كو أ الدهني طويل السلسلة (المنتج النهائي للمسار)، مما يتسبب في إزالة بلمرته.
  - الفسفرة العكسية في وجود الإبينفرين والجلوكاجون

- في وجود الأنسولين، يتم إزالة الفسفرة من أسيتيل كو أ كاربوكسيلاز، وبالتالي يتم تنشيطه

التنظيم طويل الأمد لإنزيم أسيتيل كو أ كاربوكسيلاز:

- يؤدي الاستهلاك المطول للأنظمة الغذائية عالية السعرات الحرارية وعالية الكربوهيدرات إلى زيادة في تخليق إنزيم أسيتيل كو أ كاربوكسيلاز، مما يزيد من تخليق الأحماض الدهنية.
- على العكس من ذلك، يؤدي اتباع نظام غذائي منخفض السعرات الحرارية أو الصيام إلى انخفاض في تخليق الأحماض الدهنية عن طريق تقليل تخليق إنزيم أسيتيل كو أ كاربوكسيلاز.

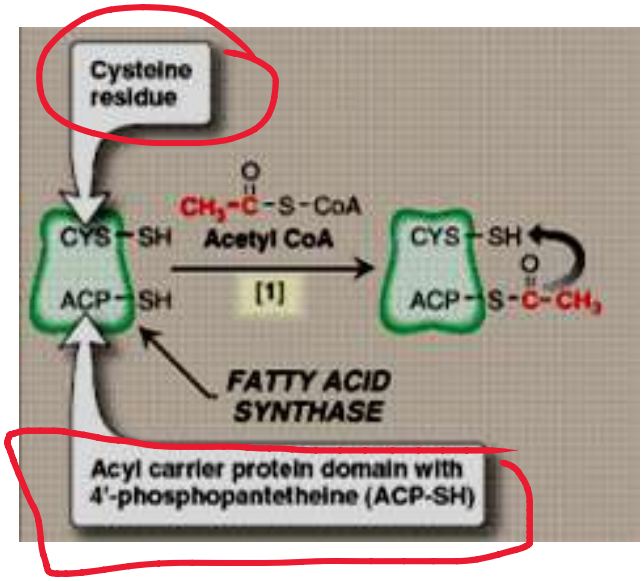
Fatty acid synthase

يتم تحفيز سلسلة التفاعلات المتبقية لتخليق الأحماض الدهنية بواسطة إنزيم ثنائي الوحدات متعدد الوظائف، وهو إنزيم مُركّب الأحماض الدهنية.

- The remaining series of reactions of fatty acid synthesis is catalyzed by the multifunctional, dimeric enzyme, fatty acid synthase.

- Each fatty acid synthase monomer is a multicatalytic polypeptide with seven different enzymatic activities plus a domain that covalently binds a molecule of 4'-phosphopantetheine, carries acetyl and acyl units on its terminal thiol (-SH group) during fatty acid synthesis

كل مونومر من سينثاز الأحماض الدهنية هو عديد ببتيد متعدد التحفيز مع سبعة أنشطة إنزيمية مختلفة بالإضافة إلى نطاق يرتبط تساهميًا بجزيء من 4'-فوسفوبانتثين، ويحمل وحدات أسيتيل وأسيل على مجموعة الثيول الطرفية (-SH) أثناء تخليق الأحماض الدهنية



4) تفقد مجموعة المالونيل مجموعة البيكربونات (HCO3-)، التي أضافها في الأصل مرافق الإنزيم أ الكربوكسيلاز، مما يسهل هجومها النيوكليوفيلي على رابطة ثيوإستر التي تربط مجموعة الأسيتيل ببقايا السيستين. والنتيجة هي وحدة رباعية الكربون مرتبطة ببروتين حامل الأسيل

Steps of fatty acid synthesis

1) يتم نقل جزيء من الأسيتات من أسيتيل COA إلى مجموعة -SH في ACP. المجال: أسيتيل COA-ACP أسيتيل ترانس أسيلز
(2) يتم نقل هذا الجزء المكون من ذرتي كربون إلى موقع الاحتفاظ، وهو مجموعة الثيول لبقايا السيستين على الإنزيم.
3) يستقبل ACP الشاغر الآن مالونات ثلاثي الكربون من مالونيل CoA. المجال: مالونيل CoA-ACP-ترانس أسيلز

[1] A molecule of acetate is transferred from acetyl CoA to the -SH group of the ACP. Domain: Acetyl CoA-ACP acetyltransacylase

[2] This two-carbon fragment is transferred to the holding site, the thiol group of a cysteine residue on the enzyme.

[3] The now-vacant ACP accepts a three-carbon malonate from malonyl CoA. Domain: Malonyl CoA-ACP-transacylase

[4] The malonyl group loses the HCO_3 originally added by CoA carboxlyase, facilitating its nucleophilic attack of thioester bond linking the acetyl group to the cysteine residue The result is a four-carbon unit attached to the ACP

[5] The keto group is reduced to an alcohol. Domain: 3-Ketoacyl ACP reductase.

٥) تُختزل مجموعة الكيتو إلى كحول. المجال: مختزلة 3-كيتوأسيل ACP

[6] A molecule of water is removed to introduce a double bond. Domain: 3-Hydroxyacyl-ACP dehydratase.

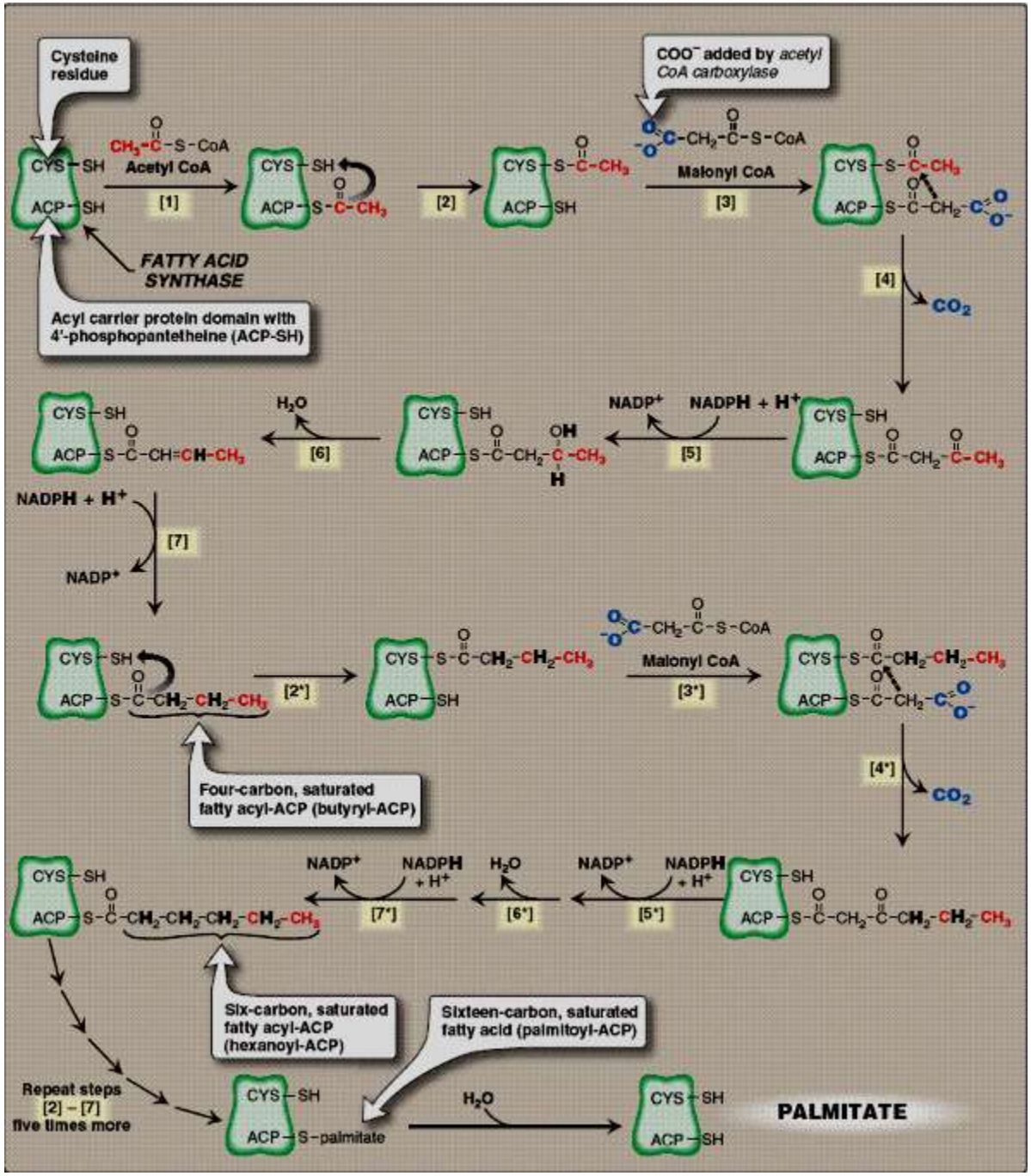
[6] تُزال جزيء من الماء لإدخال رابط مزدوج. النطاق: إنزيم 3-هيدروكسي أسي-ACP دي هيدراتاز.

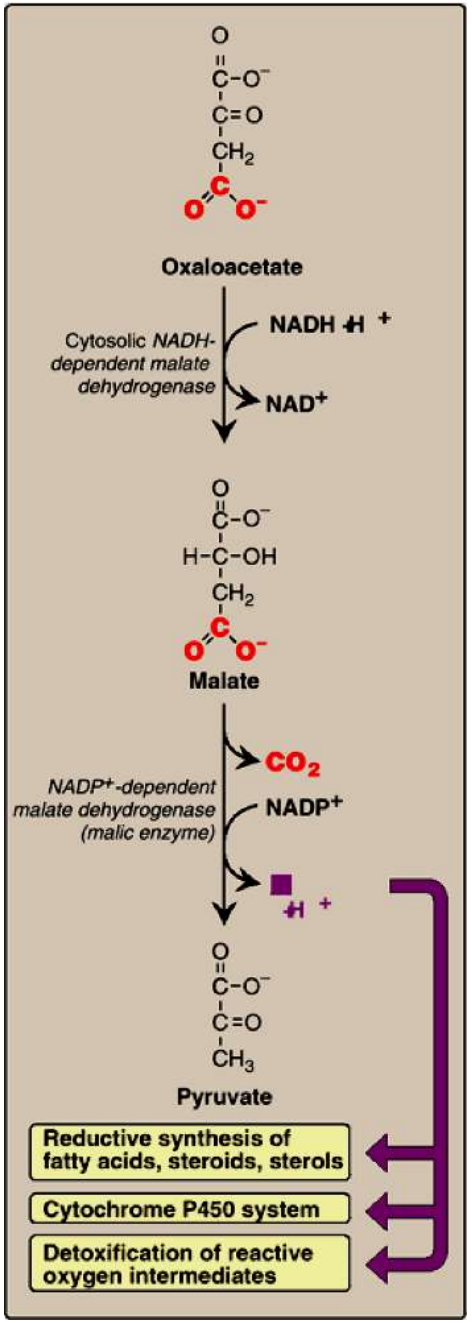
[7] A second reduction step occurs. Domain: Enoyl-ACP reductase

[7 تحدث خطوة ثانية من التقليل. النطاق: إنيل-ACP رeductase

- At the end, Palmitoyl thioesterase cleaves the thioester bond, producing a fully saturated molecule of palmitate (16:0).

في النهاية، تقطع إنزيم البالميتويل ثيوستيراز رابطة الثيوستير، مما ينتج جزيء البالميتات المشبع تمامًا (16:0).


Cysteine residue
Acetyl CoA
[1]
[2]
COO⁻ added by acetyl CoA carboxylase
Malonyl CoA
[3]
[4]
CO2
FATTY ACID SYNTHASE
Acyl carrier protein domain with 4'-phosphopantetheine (ACP-SH)
NADPH + H+
NADP+
[5]
H2O
[6]
[7]
[2']
Malonyl CoA
[3']
[4']
Four-carbon, saturated fatty acyl-ACP (butyryl-ACP)
[5']
[6']
[7']
Six-carbon, saturated fatty acyl-ACP (hexanoyl-ACP)
Sixteen-carbon, saturated fatty acid (palmitoyl-ACP)
Repeat steps [2] – [7] five times more
PALMITATE


Oxaloacetate
Cytosolic NADH-dependent malate dehydrogenase
NADH + H+
NAD+
Malate
NADP+-dependent malate dehydrogenase (malic enzyme)
CO2
NADP+
+H+
Pyruvate
Reductive synthesis of fatty acids, steroids, sterols
Cytochrome P450 system
Detoxification of reactive oxygen intermediates

Further elongation of fatty acids

- Palmitate can be further elongated by the addition of two-carbon units in the endoplasmic reticulum (**ER)** and **the mitochondria**. These organelles use separate enzymatic processes.

يمكن إطالة البالميتات بشكل أكبر عن طريق إضافة وحدات ثنائية الكربون في الشبكة الإندوبلازمية (ER) والميتوكوندريا. تستخدم هذه العضيات عمليات إنزيمية منفصلة.

- The brain has additional elongation capabilities allowing it to produce the very-long-chain fatty acids (up to 24 C) that are required for synthesis of brain lipids.

يمتلك الدماغ قدرات إطالة إضافية تسمح له بإنتاج الأحماض الدهنية طويلة السلسلة جدًا (تصل إلى 24 ذرة كربون) اللازمة لتخليق دهون الدماغ.

- Enzymes present in the **ER** are responsible for desaturating fatty acids (that is, adding cis double bonds). Termed **mixed-function oxidases**, the desaturation reactions require NADH and O_2.

الإنزيمات الموجودة في الشبكة الإندوبلازمية مسؤولة عن إزالة تشبع الأحماض الدهنية (أي إضافة روابط مزدوجة من نوع cis). تُعرف هذه التفاعلات باسم الأكسيدازات ذات الوظائف المختلطة، وتتطلب تفاعلات إزالة التشبع NADH و O2.

- We must have the polyunsaturated linoleic and linolenic acids provided in the diet.

يجب أن نحصل على الأحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة، حمض اللينوليك وحمض اللينولينيك، الموجودة في النظام الغذائي.

Storage of fatty acids as components of triacylglycerols

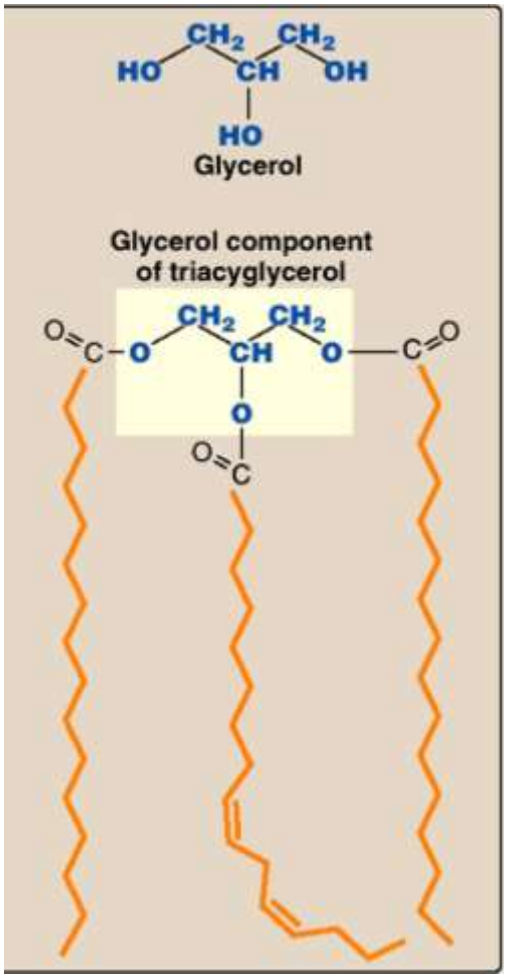
تتكون أحادي وثنائي وثلاثي أسيل الجلسرين من جزيء واحد أو جزيئين أو ثلاثة جزيئات من الأحماض الدهنية المرتبطة بجزيء من الجلسرين من خلال مجموعات الكربوكسيل الخاصة بها، مما يؤدي إلى فقدان الشحنة السالبة وتكوين "دهون متعادلة"

- Mono-, di-, and triacyiglycerols consist of one, two, or three molecules of fatty acids are esterified to a molecule of glycerol through their carboxyl groups, resulting in a loss of negative charge and formation of ‘neutral fat”
  - Fatty acid at C1 is usually saturated
  - Fatty acid at C2 is usually unsaturated
  - Fatty acid at C3 can be either

عادةً ما يكون الحمض الدهني عند C1 مشبعًا
عادةً ما يكون الحمض الدهني عند C2 غير مشبع
يمكن أن يكون الحمض الدهني عند C3 إما

- If a species of acylglycerol is solid at room temperature, it is called a “fat”, if liquid, it is called an “oil”

إذا كان نوع من أسيل الجلسرين صلبًا في درجة حرارة الغرفة، فإنه يسمى "دهنًا"، وإذا كان سائلًا، فإنه يسمى "زيتًا"

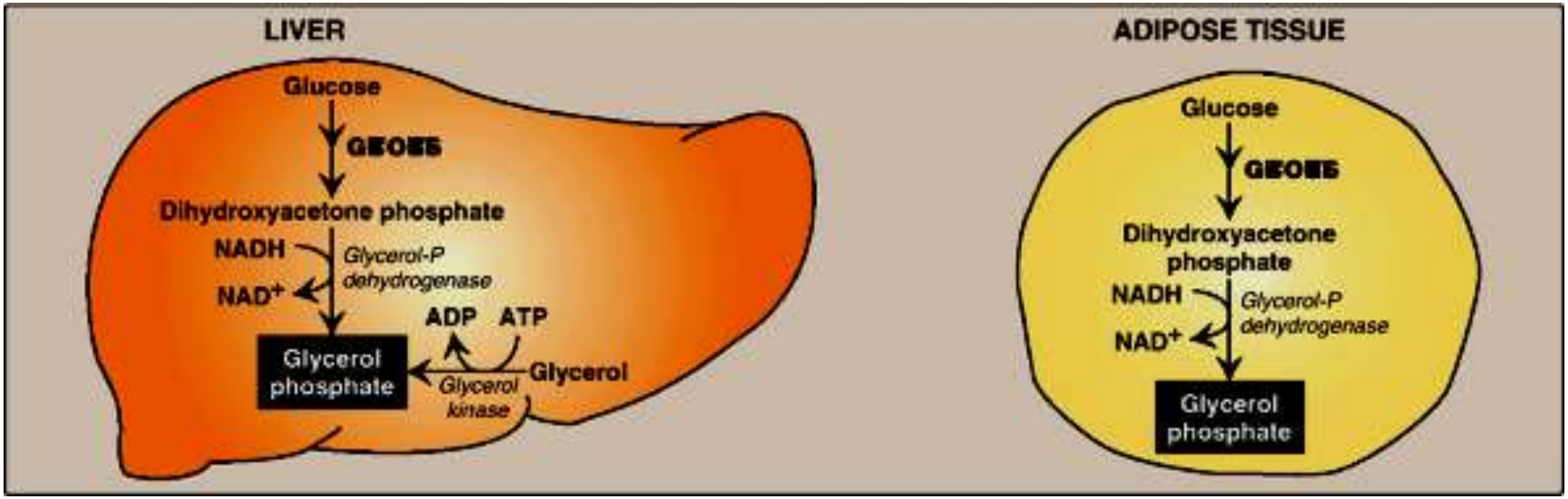


Storage of TAG

قابلة للذوبان بشكل طفيف في الماء ولا يمكنها تكوين ميسيلات مستقرة، TAGS
لذا فهي تتجمع داخل الخلايا الدهنية لتكوين قطرات زيتية شبه جافة.

- TAGs are slightly soluble in water and cannot form stable micelles so they coalesce within adipocytes to form oily droplets that are nearly anhydrous.
- They act as the major energy reserve of the body. تعمل كمخزون الطاقة الرئيسي للجسم.

- Production of glycerol 3P إنتاج الجلسرين 3P



Synthesis of triacylglycerol

تخليق فوسفات الجلسرول من الجلوكوز أثناء تحلل الجلوكوز في الكبد والأنسجة الدهنية

- Synthesis of glycerol phosphate from glucose during glycolysis in liver and adipose tissue

- Conversion of a free FA to its activated form (CoA)

تحويل حمض دهني حر إلى شكله النشط (CoA)

يتم تصنيع ثلاثي الغليسيريد

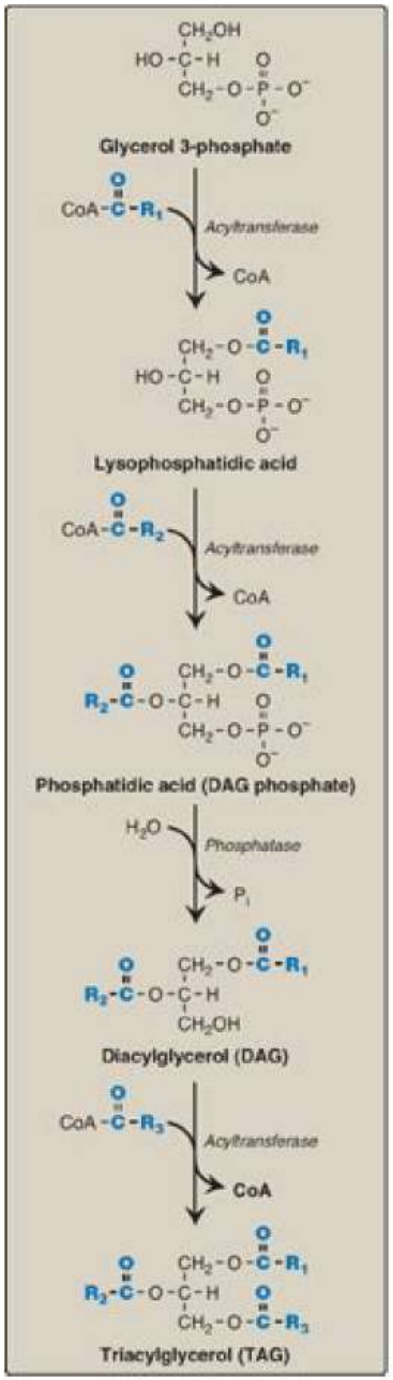
- TAG is synthesized

مصائر مختلفة لـ TAG في الكبد والأنسجة الدهنية

في الأنسجة الدهنية، يتم تخزين TAG في سيتوبلازم الخلايا في شكل شبه لا مائي.

- Different fates of TAG in the liver and adipose tissue
  - In adipose tissue, TAG is stored in the cytosol of the cells in a nearly anhydrous form.
  - In liver, most are exported, packaged with cholesteryl esters, cholesterol, phospholipid, and protein (apolipoprotein B-100) to form lipoprotein particles called very low density lipoproteins (VLDL). VLDL are secreted into the blood where they mature and function to deliver the endogenously-derived lipids to the peripheral tissues.

في الكبد، يتم تصدير معظمها، معبأة مع إسترات الكوليسترول، والكوليسترول، والفوسفوليبيد، والبروتين (أبوليبوبروتين B-100) لتشكيل جزيئات البروتين الدهني تسمى البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جدًا (VLDL). يتم إفراز VLDL في الدم حيث تنضج وتعمل على توصيل الدهون المشتقة داخليًا إلى الأنسجة الطرفية.



Mobilization of stored fat

إطلاق الأحماض الدهنية من ثلاثي الغليسيريد

- Release of fatty acids from TAG

تبدأ هذه العملية بواسطة الليباز الحساس للهرمونات، والذي يزيل حمضًا دهنيًا من الكربون 1 و/أو الكربون 3 من ثلاثي الغليسيريد.

  - This process is initiated by hormone-sensitive lipase, which removes a fatty acid from carbon 1 and/or carbon 3 of the TAG.

  - Additional lipases specific for diacylglycerol or monoacylglycerol remove the remaining fatty acids.

تقوم الليبازات الإضافية الخاصة بثنائي أسيل الغليسيرول أو أحادي أسيل الغليسيرول بإزالة الأحماض الدهنية المتبقية.

Mobilization of stored fat

1. Activation of hormone-sensitive lipase (HSL): This enzyme is activated when phosphorylated by a 3’,5‘-cyclic AMP-dependent protein kinase in the adipocyte upon binding of hormones (like epinephrine) to receptors on the cell membrane, and activation of adenylate cyclase

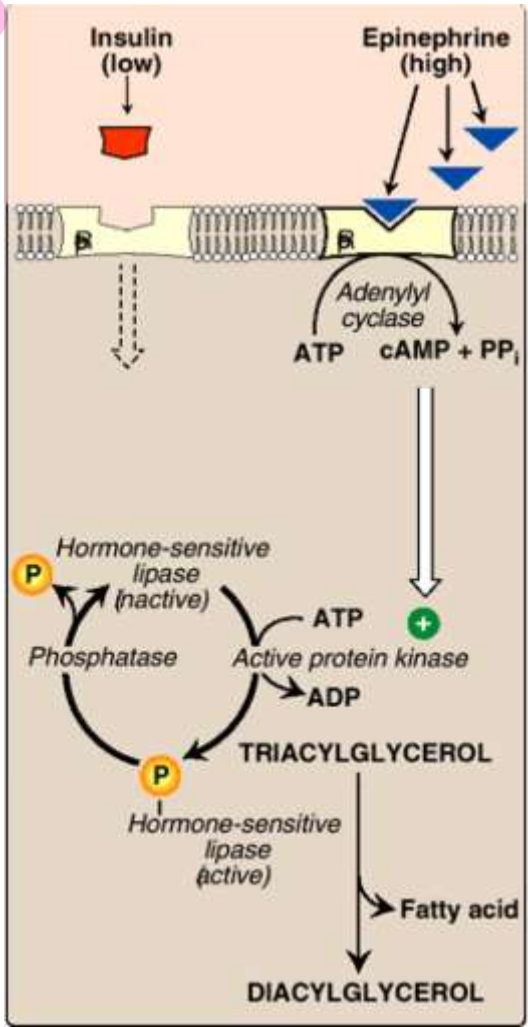
1. تنشيط الليباز الحساس للهرمونات (HSL): يتم تنشيط هذا الإنزيم عند فسفرته بواسطة بروتين كيناز معتمد على AMP الحلقي 3'،5 في الخلية الدهنية عند ارتباط الهرمونات (مثل الأدرينالين) بالمستقبلات على غشاء الخلية، وتنشيط أدينيلات سيكلاز

العملية مشابهة لتنشيط فوسفوريلاز الجليكوجين:

- The process is similar to that of the activation of glycogen phosphorylase :
  - Because acetyl CoA carboxylase is inhibited upon phosphorylation, when the cAMP-mediated cascade is activated. fatty acid synthesis is turned off when TAG degradation is turned on.
  - In the presence of high plasma levels of insulin and glucose, HSL is dephosphorylated (inactive)

نظرًا لتثبيط أسيتيل كو أ كاربوكسيلاز عند الفسفرة، فعند تنشيط سلسلة التفاعلات المعتمدة على أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي، يتم إيقاف تخليق الأحماض الدهنية عند بدء تحلل ثلاثي أسيل الجليسرول.

في وجود مستويات عالية من الأنسولين والجلوكوز في البلازما، يتم إزالة الفسفرة من HSL (غير نشط)



Mobilization of stored fat

Fate of glycerol:

It cannot be metabolized by **adipocytes** because they **lack glycerol kinase**. Rather, glycerol is transported through the blood to the liver, where it can be phosphorylated, which can be used to form TAG in the liver; or can be converted to DHAP that can participate in glycolysis or gluconeogenesis.

لا يمكن استقلابه بواسطة الخلايا الدهنية لأنها تفتقر إلى كيناز الجلسرين. بدلاً من ذلك، يتم نقل الجلسرين عبر الدم إلى الكبد، حيث يمكن فسفرته، والذي يمكن استخدامه لتكوين ثلاثي الغليسيريد في الكبد، أو يمكن تحويله إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات الذي يمكن أن يشارك في تحلل الجلوكوز أو استحداث الجلوكوز.

Fate of fatty acids:

The free fatty acids move through the cell membrane of the adipocyte, and immediately bind to albumin in the plasma, enter cells, get activated to their CoA derivatives, and are oxidized for energy.

تتحرك الأحماض الدهنية الحرة عبر غشاء الخلية الدهنية، وترتبط على الفور بالألبومين في البلازما، وتدخل الخلايا، وتُنشط إلى مشتقات مرافق الإنزيم أ، وتتأكسد للحصول على الطاقة.

Active transport of fatty acids across membranes is mediated by a membrane fatty acid binding protein

يتم النقل النشط للأحماض الدهنية عبر الأغشية بواسطة بروتين رابط للأحماض الدهنية في الغشاء

plasma free fatty acids cannot be used for fuel by **erythrocytes**, which have no mitochondria, or by the **brain** because of the impermeable BBB

لا يمكن استخدام الأحماض الدهنية الحرة في البلازما كوقود بواسطة كريات الدم الحمراء، التي لا تحتوي على ميتوكوندريا، أو بواسطة الدماغ بسبب حاجز الدم الدماغي غير المنفذ

β-Oxidation of fatty acids

- The major pathway for catabolism of saturated fatty acids is a mitochondrial pathway called β-oxidation, in which two-carbon fragments are successively removed from the carboxyl end of the fatty acyl CoA, producing acetyl CoA, NADH, and FADH2.

المسار الرئيسي لهدم الأحماض الدهنية المشبعة هو مسار ميتوكوندري يُسمى أكسدة بيتا، حيث تُزال شظايا ثنائية الكربون تباعًا من الطرف الكربوكسيلي لحمض الدهني CoA، مما ينتج أسيتيل CoA وNADH وFADH2.

- Transport of long-chain fatty acids (LCFA) into the mitochondria:

نقل الأحماض الدهنية طويلة السلسلة (LCFA) إلى الميتوكوندريا:

- After LCFA enters a cell, it is converted to the CoA derivative by long-chain fatty acyl CoA synthetase (thiokinase) in the cytosol.

بعد دخول LCFA إلى الخلية، يتم تحويلها إلى مشتق CoA بواسطة سينثيتاز حمض دهني CoA طويل السلسلة (ثيوكيناز) في السيتوسول.

- Because β-oxidation occurs in the mitochondria matrix, the fatty acid must be transported from the cytosol across the mitochondrial inner membrane by a specialized carrier, Carnitine.

نظرًا لأن أكسدة بيتا تحدث في مصفوفة الميتوكوندريا، يجب نقل الحمض الدهني من السيتوسول عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا بواسطة ناقل متخصص، وهو الكارنيتين.

LCFA translocation

1. An acyl group is transferred from the cytosolic CoA to carnitine by carnitine palmitoyltransferase I (CPT-I), an enzyme associated with the outer mitochondrial membrane, to form acylcarnitine, and regenerates free CoA

1. يتم نقل مجموعة أسيل من مرافق الإنزيم أ (CoA) السيتوبلازمي إلى الكارنيتين بواسطة إنزيم كارنيتين بالميتويل ترانسفيراز 1 (CPT-I)، وهو إنزيم مرتبط بالغشاء الخارجي للميتوكوندريا، لتكوين أسيل كارنيتين، ويعيد توليد مرافق الإنزيم أ الحر

2. The acylcarnitine is transported into the mitochondrion in exchange for free carnitine by carnitine-acylcarnitine translocase.

2. يتم نقل أسيل كارنيتين إلى الميتوكوندريا مقابل الكارنيتين الحر بواسطة ناقل الكارنيتين-أسيل كارنيتين.

3. Carnitine palmitoyltransferase II (CPT-II) catalyzes the transfer of the acyl group from carnitine to CoA in the mitochondria matrix, thus regenerating free carnitine.

3. يحفز إنزيم كارنيتين بالميتويل ترانسفيراز 1 (CPT-1) نقل مجموعة الأسيل من الكارنيتين إلى مرافق الإنزيم أ (COA) في مصفوفة الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى تجديد الكارنيتين الحر.

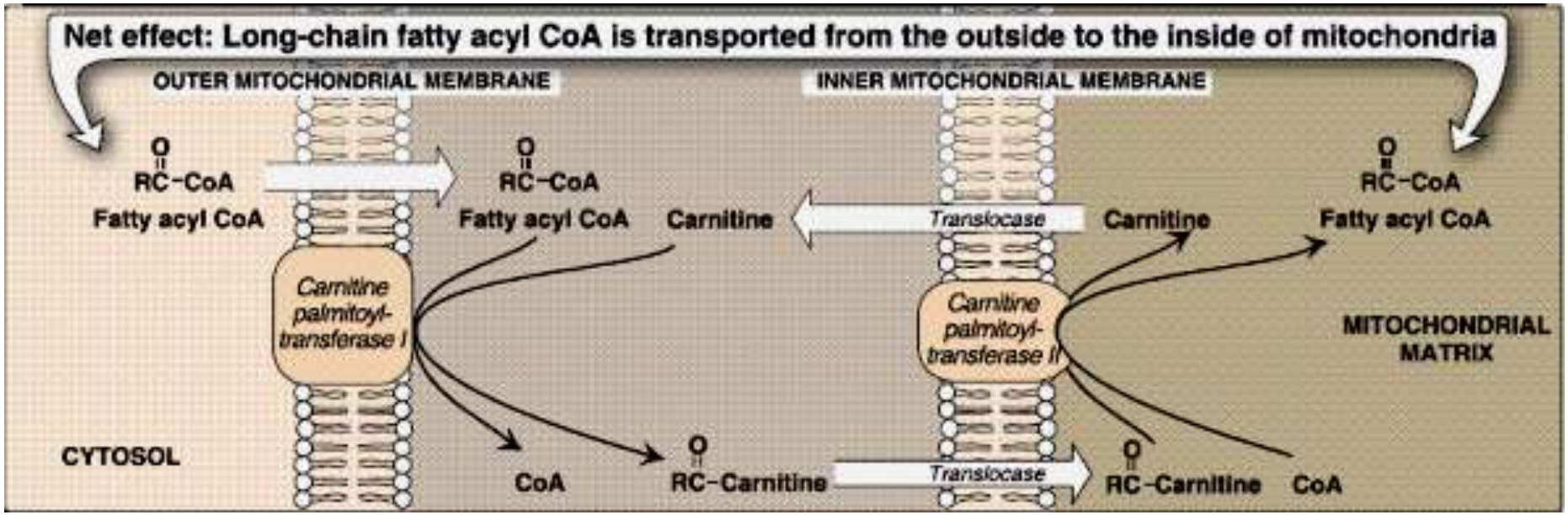
Inhibitor of the carnitine shuttle

يثبط مالونيل CoA إنزيم CPT، مما يمنع دخول مجموعات الأسيل طويلة السلسلة إلى مصفوفة الميتوكوندريا.

- Malonyl CoA inhibits CPT, thus preventing the entry of long-chain acyl groups into the mitochondrial matrix.

- When fatty acid synthesis is occurring in the cytosol (as indicated by the presence of malonyl CoA), the newly made palmitate cannot be transferred into the mitochondria and degraded

عندما يحدث تخليق الأحماض الدهنية في السيتوسول (كما هو موضح بوجود مالونيل CoA)، لا يمكن نقل البالميتات المُصنّع حديثًا إلى الميتوكوندريا وتحلله



Carnitine

- **Sources:**
  - from the diet (meat, diary products, nuts), synthesized from the amino acids lysine and methionine by an enzymatic pathway found in the liver and kidney but not in skeletal or heart muscle.

    من النظام الغذائي (اللحوم ومنتجات الألبان والمكسرات)، يتم تصنيعه من الأحماض الأمينية اللايسين والميثيونين عبر مسار إنزيمي موجود في الكبد والكلى ولكن ليس في العضلات الهيكلية أو القلبية.

  - these tissues are totally dependent on carnitine provided by hepatocytes or the diet, and distributed by the blood.
    (**Skeletal muscle** contains 97% of all carnitine in the body)

    إن هذه الأنسجة تعتمد تمامًا على الكارنيتين المقدم من خلايا الكبد أو النظام الغذائي، وتُوزع بواسطة الدم.(تحتوي العضلات الهيكلية على 97% من كارنيتين في الجسم)

- **Additional functions:**
  - The carnitine system also allows the export from the mitochondria of branched-chain acyl groups (such as those produced during the catabolism of the branched-chain amino acids).

    يسمح نظام الكارنيتين أيضًا بتصدير مجموعات الأسيل المتفرعة السلسلة من الميتوكوندريا (مثل تلك التي تنتج أثناء هدم الأحماض الأمينية المتفرعة السلسلة).

  - The carnitine system is involved in the trapping and excretion via the kidney of acyl groups that cannot be metabolized by the body.

    يشارك نظام الكارنيتين في احتجاز وإخراج مجموعات الأسيل التي لا يستطيع الجسم استقلابها عبر الكلى.

Carnitine deficiencies

يؤدي إلى انخفاض قدرة الأنسجة على استخدام الأحماض الدهنية طويلة السلسلة كوقود أيضي، ويمكن أن يتسبب أيضًا في تراكم كميات سامة من الأحماض الدهنية الحرة ومجموعات الأسيل المتفرعة السلسلة في الخلايا.

- result in a decreased ability of tissues to use LCFA as a metabolic fuel, can also cause the accumulation of toxic amounts of free fatty acids and branched-chain acyl groups in cells.

يحدث نقص الكارنيتين الثانوي لأسباب عديدة:

- Secondary carnitine deficiency occurs for many reasons:

1) in patients with **liver disease** causing decreased synthesis of carnitine

1) في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد التي تسبب انخفاضًا في تخليق الكارنيتين

2) individuals suffering from **malnutrition** or those on strictly vegetarian diets

2) الأفراد الذين يعانون من سوء التغذية أو أولئك الذين يتبعون نظامًا غذائيًا نباتيًا صارمًا

3) in those with an **increased requirement** for carnitine as in pregnancy, severe infections, burns, or trauma

3) في أولئك الذين لديهم حاجة متزايدة للكارنيتين كما هو الحال في الحمل أو العدوى الشديدة أو الحروق أو الصدمات

4) in those undergoing **hemodialysis**, which removes carnitine from the blood

4) لدى أولئك الذين يخضعون لغسيل الكلى، والذي يزيل الكارنيتين من الدم

- Congenital deficiencies in one of the components of the carnitine palmatoyltransferase system, in tubular reabsorption of carnitine, or a deficiency in carnitine uptake by cells, can also cause carnitine deficiency.

يمكن أن تسبب العيوب الخلقية في أحد مكونات نظام ناقل الكارنيتين بالميتويل، أو في إعادة امتصاص الكارنيتين الأنبوبي، أو نقص امتصاص الكارنيتين بواسطة الخلايا، نقص الكارنيتين.

Reactions of β-oxidation

يتكون من سلسلة من أربعة تفاعلات تؤدي إلى تقصير سلسلة الأحماض الدهنية بمقدار ذرتي كربون.)1 الأكسدة التي تنتج 2(FADH2) خطوة الإماهة (3) أكسدة ثانية تنتج NADH
4) انقسام ثيولي يطلق جزيء من أسيتيل COA.

- It consists of a sequence of four reactions that result in shortening the fatty acid chain by two carbons.

[1] oxidation that produces FADH2

[2] hydration step

[3] a second oxidation that produces NADH

[4] Thiolytic cleavage that releases a molecule of acetyl CoA.

- These four steps are repeated for saturated fatty acids of even numbered carbon chains (n16), each cycle producing an acetyl group plus one NADH and one FADH2

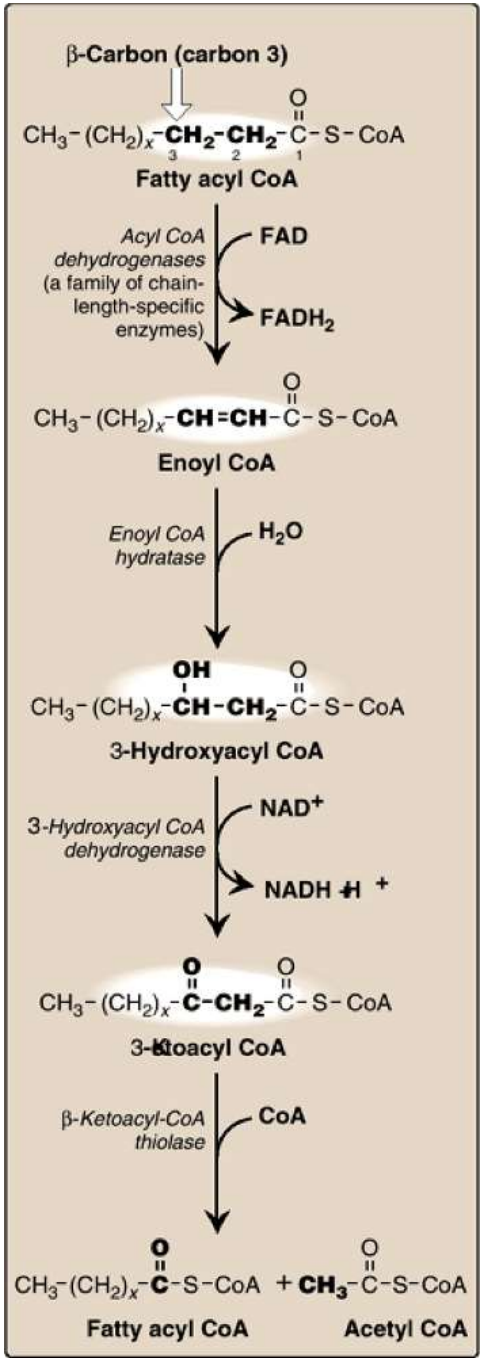
تتكرر هذه الخطوات الأربع للأحماض الدهنية المشبعة ذات سلاسل الكربون ذات الأرقام الزوجية (n16)، وتنتج كل دورة مجموعة أسيتيل بالإضافة إلى جزيء واحد من NADH وجزيء واحد من FADH2

- The final thiolytic cleavage produces two acetyl groups.

ينتج عن الانقسام الثيولي النهائي مجموعتي أسيتيل.

- Acetyl CoA is a positive allosteric effector of pyruvate carboxylase, thus, linking fatty acid oxidation and gluconeogenesis.

يُعد أسيتيل CoA مُؤثرًا ألوستيريًا إيجابيًا لإنزيم بيروفات كاربوكسيلاز، وبالتالي، يربط بين أكسدة الأحماض الدهنية وتكوين الجلوكوز.



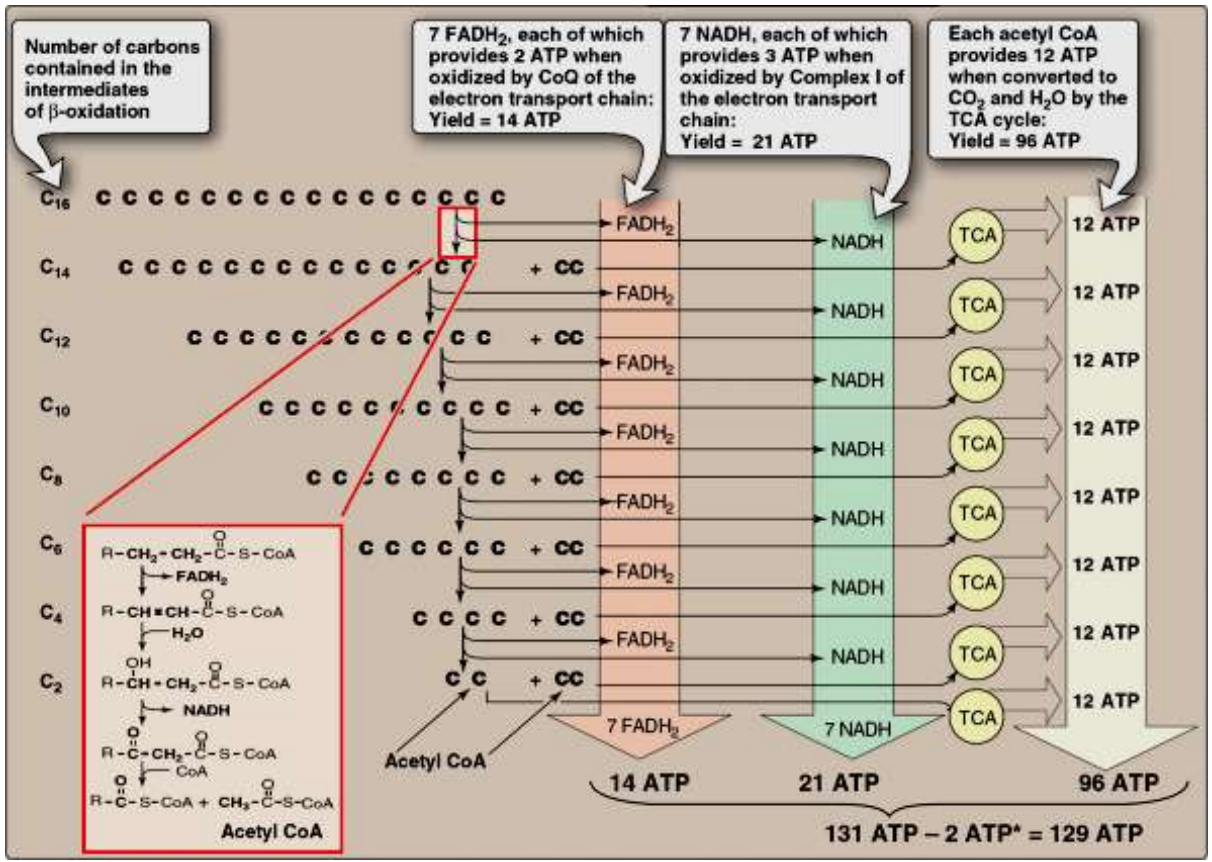
Energy yield from fatty acid oxidation

- The energy yield from the oxidation pathway is high.

إنتاج الطاقة من مسار الأكسدة مرتفع.

- For example, the oxidation of a molecule of palmitoyl CoA to CO_2 and H_2O yields 131 ATP

على سبيل المثال، أكسدة جزيء من بالميتويل CoA إلى CO وH2O ينتج 131 ATP



Medium-chain fatty acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency

في الميتوكوندريا، توجد أربعة أنواع من نازعة هيدروجين أسيل CoA الدهنية، لكل منها خصوصية إما للأحماض الدهنية قصيرة السلسلة أو متوسطة السلسلة أو طويلة السلسلة أو طويلة السلسلة جدًا.

- In mitochondria, there are four fatty acyl CoA dehydrogenase species, each of which has a specificity for either short-, **medium-**, long-, or very-long-chain fatty acids.
- MCAD deficiency is:
  - an autosomal, recessive disorder — اضطراب وراثي متنحي
  - one of the most common inborn errors of metabolism. — أحد أكثر الأخطاء الخلقية شيوعًا في التمثيل الغذائي.
  - causes a decrease in fatty acid oxidation and severe hypoglycemia (no full energetic benefit from fatty acids and so must now rely on glucose). — يسبب انخفاضًا في أكسدة الأحماض الدهنية وانخفاضًا حادًا في سكر الدم (لا فائدة طاقية كاملة من الأحماض الدهنية، وبالتالي يجب الاعتماد على الجلوكوز).
- Treated by a carbohydrate-rich diet. — يُعالج باتباع نظام غذائي غني بالكربوهيدرات.
- Infants are particularly affected by MCAD deficiency, because they rely for their nourishment on milk, which contains primarily MCADS — يتأثر الرضع بشكل خاص بنقص MCAD، لأنهم يعتمدون في تغذيتهم على الحليب، الذي يحتوي بشكل أساسي على MCADS.
- MCAD dehydrogenase deficiency has been identified as the cause of sudden infant death syndrome (SIDS) or Reye's syndrome

تم تحديد نقص نازعة هيدروجين MCAD كسبب لمتلازمة موت الرضع المفاجئ (SIDS) أو متلازمة راي

Oxidation of fatty acids with an odd number

يؤكسد ذرتي كربون في كل مرة (منتجًا أسيتيل CoA) حتى آخر ثلاث ذرات كربون (بروبيونيل CoA).

- It oxidizes two carbons at a time (producing acetyl CoA) until the last three carbons (propionyl CoA).
- (Propionyl CoA is also produced during the metabolism of certain amino acids)

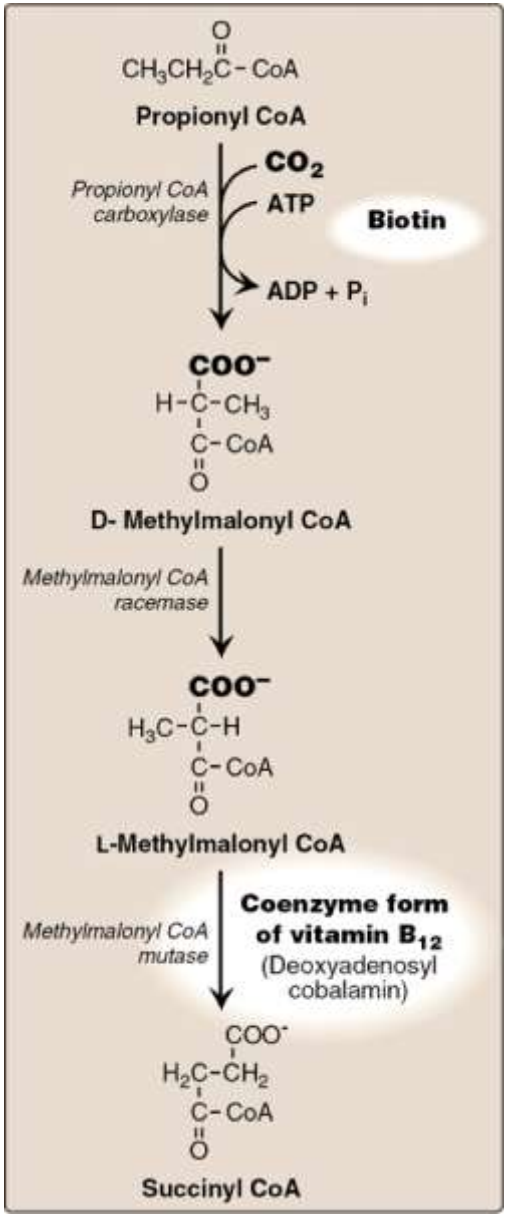
(يتم إنتاج بروبيونيل CoA أيضًا أثناء استقلاب بعض الأحماض الأمينية)

- This compound is carboxylated to methylmalonyl CoA by propionyl CoA carboxylase (requires biotin), which is then converted to succinyl CoA by methylmalonyl CoA mutase (requires vitamin B12). (Succinyl CoA can enter TCA cycle)

يتم كربوكسلة هذا المركب إلى ميثيل مالونيل CoA بواسطة بروبيونيل CoA كاربوكسيلاز (يتطلب البيوتين). والذي يتم تحويله بعد ذلك إلى سكسينيل CoA بواسطة ميثيل مالونيل CoA ميوتيز (يتطلب فيتامين B12). (يمكن أن يدخل سكسينيل CoA دورة حمض الستريك)

- A genetic error in the mutase or vitamin B12 deficiency causes methylmalonic acidemia and aciduria in addition to developmental retardation.

يُسبب خطأ جيني في إنزيم الميوتيز أو نقص فيتامين ب12 حموضة الدم وحموضة البول بالإضافة إلى تأخر النمو.



Oxidation of unsaturated fatty acids

- The oxidation of unsaturated fatty acids provides less energy than that of saturated fatty acids because they are less highly reduced and, therefore, fewer reducing equivalents can be produced from these structures.

توفر أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة طاقة أقل من أكسدة الأحماض الدهنية المشبعة لأنها أقل اختزالًا، وبالتالي، يمكن إنتاج عدد أقل من المكافئات المختزلة من هذه التراكيب.

- Oxidation of monounsaturated fatty acids, such as 18:1(9) (oleic acid) requires one additional enzyme, **3,2-enoyl CoA isomerase** (converts the 3-cis derivative obtained after three rounds of p-oxidation to the 2-trans derivative that can serve as a substrate for the hydratase)

تتطلب أكسدة الأحماض الدهنية الأحادية غير المشبعة، مثل 18:1(9) (حمض الأوليك)، إنزيمًا إضافيًا واحدًا، وهو 3,2-إينويل CoA إيزوميراز (يحول مشتق cis-3 الناتج بعد ثلاث جولات من الأكسدة إلى مشتق trans-2 الذي يمكن أن يكون بمثابة ركيزة للهيدراتاز)

- Oxidation of polyunsaturated fatty acids, such as 18:2(9,12) (linoleic acid) requires an NADPH-dependent reductase in addition to the isomerase.

يتطلب أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة، مثل 18:2(9,12) (حمض اللينوليك) مختزلة تعتمد على NADPH بالإضافة إلى إنزيم السوميراز.

Oxidation in the peroxisome

- Very-long-chain fatty acids (VLCFA), twenty carbons long or longer, undergo a preliminary β-oxidation in peroxisomes. The shortened fatty acid is then transferred to a mitochondrion for further oxidation.

تخضع الأحماض الدهنية طويلة السلسلة جدًا (VLCFA)، التي يبلغ طولها عشرين ذرة كربون أو أكثر، لأكسدة بيتا أولية في البيروكسيسومات. ثم يتم نقل الحمض الدهني المختصر إلى الميتوكوندريا لمزيد من الأكسدة.

- In contrast to mitochondrial β-oxidation, the initial dehydrogenation in peroxisomes is catalyzed by an FAD-containing acyl CoA oxidase.

على عكس أكسدة بيتا في الميتوكوندريا، يتم تحفيز نزع الهيدروجين الأولي في البيروكسيسومات بواسطة أوكسيداز أسيل COA المحتوي على FAD.

- The $FADH_2$ produced is oxidized by molecular oxygen, which is reduced to H_2O_2. The H_2O_2 is reduced to H_2O by catalase

يتم أكسدة FADH الناتج بواسطة الأكسجين الجزيئي، والذي يُختزل إلى H2O. يُختزل H2O إلى H2O بواسطة الكاتالاز

- The genetic defects Zellweger (cerebrohepatorenal) syndrome (a defect in peroxisomal biogenesis in all tissues) and X-linked adrenoleukodystrophy (a defect in peroxisomal activation of VLCFA) lead to accumulation of VLCFA in the blood and tissues.

تؤدي العيوب الوراثية في متلازمة زيلويغر (الدماغية الكبدية الكلوية) (خلل في تكوين البيروكسيسومات في جميع الأنسجة) وضمور المادة البيضاء الكظري المرتبط بالكروموسوم X (خلل في تنشيط البيروكسيسومات للأحماض الدهنية طويلة السلسلة جدًا) إلى تراكم هذه الأحماض في الدم والأنسجة.

α-Oxidation of fatty acids

- The branched-chain fatty acid (phytanic acid) is not a substrate for acyl CoA dehydrogenase due to the methyl group on its third carbon

لا يُعد الحمض الدهني ذو السلسلة المتفرعة (حمض الفيتانيك) ركيزة لإنزيم أسيل كوإنزيم أ ديهيدروجينيز بسبب مجموعة الميثيل الموجودة على ذرة الكربون الثالثة

- Instead, it is hydroxylated at the α-carbon by **fatty acid α -hydroxylase**.

بدلاً من ذلك، تتم هيدروكسيلته عند ذرة الكربون د بواسطة إنزيم هيدروكسيلاز الأحماض الدهنية.

- The product is decarboxylated and then activated to its CoA derivative, which is a substrate for the enzymes of β-oxidation.

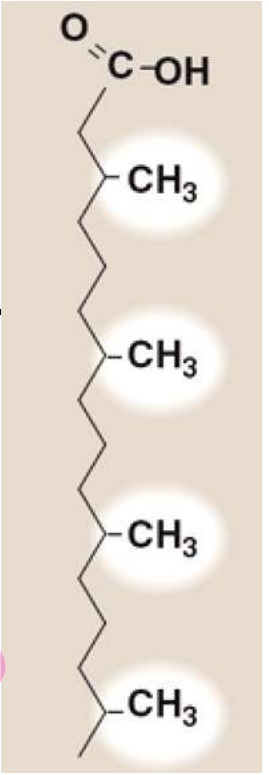
يتم نزع الكربوكسيل من الناتج ثم تنشيطه إلى مشتق كوإنزيم أ، وهو ركيزة لإنزيمات أكسدة بيتا.

- **Refsum disease** is a rare, autosomal recessive disorder caused by a deficiency of α-hydroxylase. Leading to the accumulation of phytanic acid in the plasma and tissues.

مرض ريفسوم هو اضطراب وراثي متنحي نادر ناتج عن نقص في ألفا هيدروكسيلاز. مما يؤدي إلى تراكم حمض الفيتانيك في البلازما والأنسجة.

- The symptoms are primarily neurologic, that treated by dietary restriction to halt disease progression

الأعراض عصبية في المقام الأول، ويتم علاجها عن طريق تقييد النظام الغذائي لوقف تطور المرض



Ketone bodies

- Liver mitochondria can convert acetyl CoA derived from fatty acid oxidation into the ketone bodies, acetoacetate and 3-hydroxy-butyrate.

يمكن لميتوكوندريا الكبد تحويل أسيتيل CoA المشتق من أكسدة الأحماض الدهنية إلى أجسام كيتونية، أسيتوأسيتات و3-هيدروكسي بوتيرات.

- Peripheral tissues possessing mitochondria can oxidize 3-hydroxybutyrate to acetoacetate, which can be reconverted to acetyl CoA, thus producing energy for the cell.

يمكن للأنسجة الطرفية التي تحتوي على ميتوكوندريا أكسدة 3-هيدروكسي بوتيرات إلى أسيتوأسيتات، والذي يمكن إعادة تحويله إلى أسيتيل CoA، وبالتالي إنتاج الطاقة للخلية.

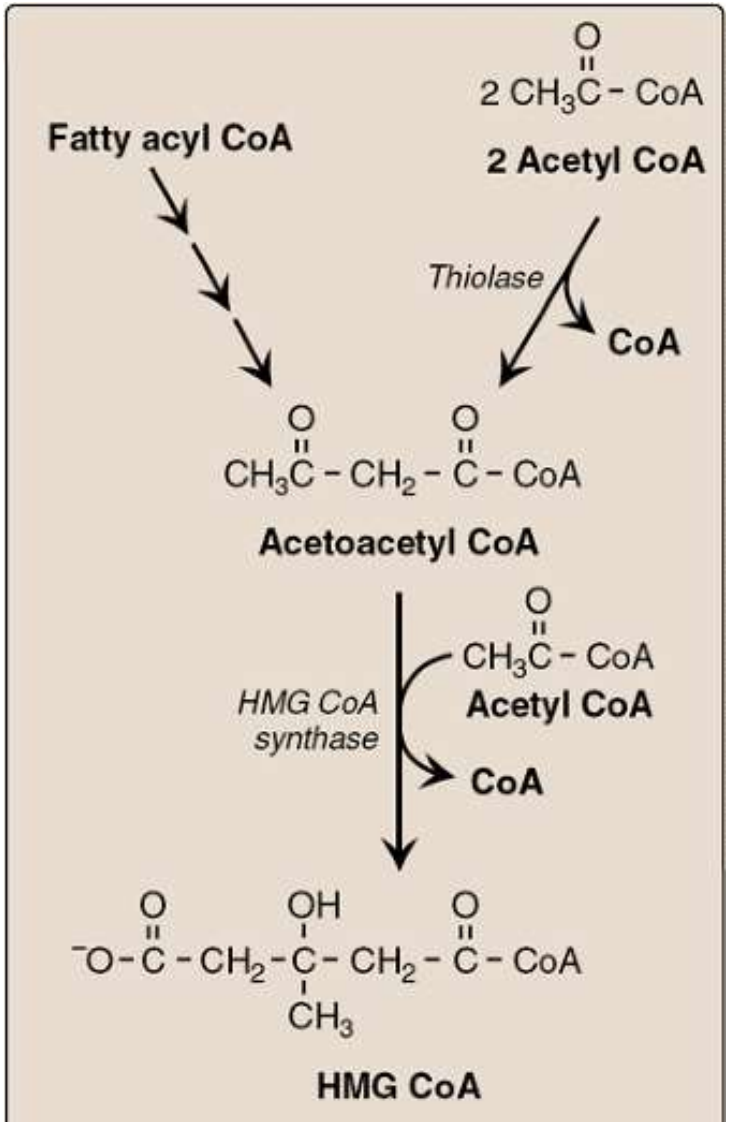
- Unlike fatty acids, ketone bodies can be utilized by the brain and, therefore, are important fuels during a fast.

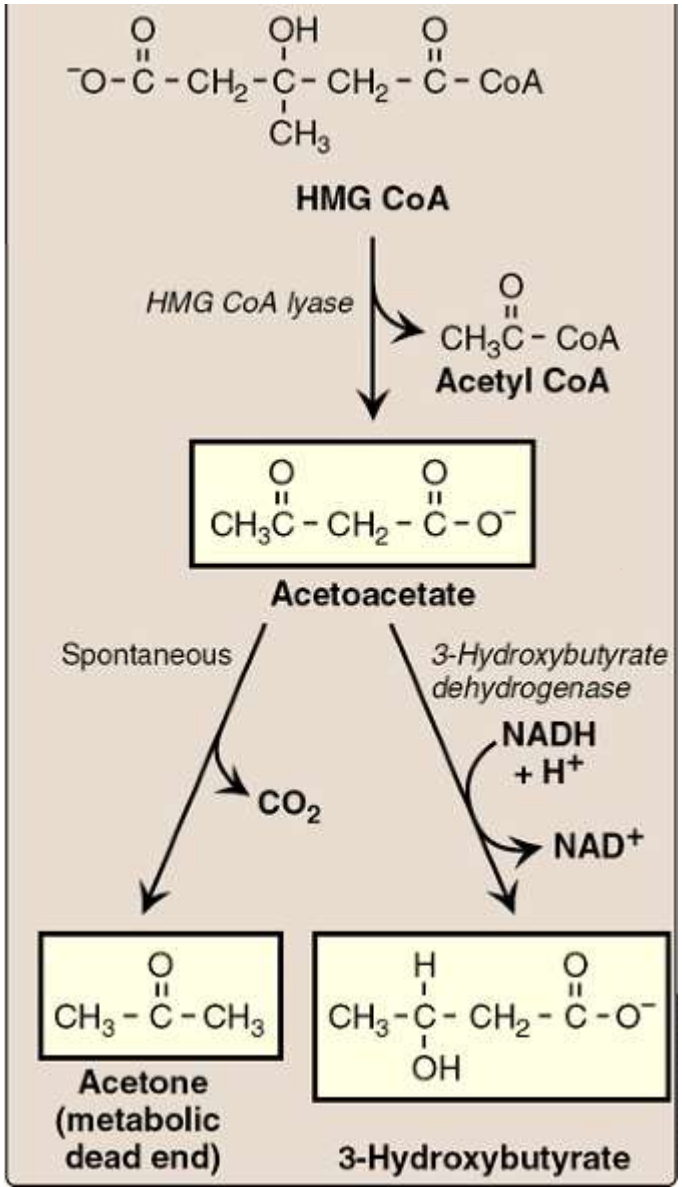
على عكس الأحماض الدهنية، يمكن للدماغ استخدام الأجسام الكيتونية، وبالتالي فهي وقود مهم أثناء الصيام.

- The liver lacks the ability to degrade ketone bodies, and so synthesizes them specifically for the peripheral tissues.

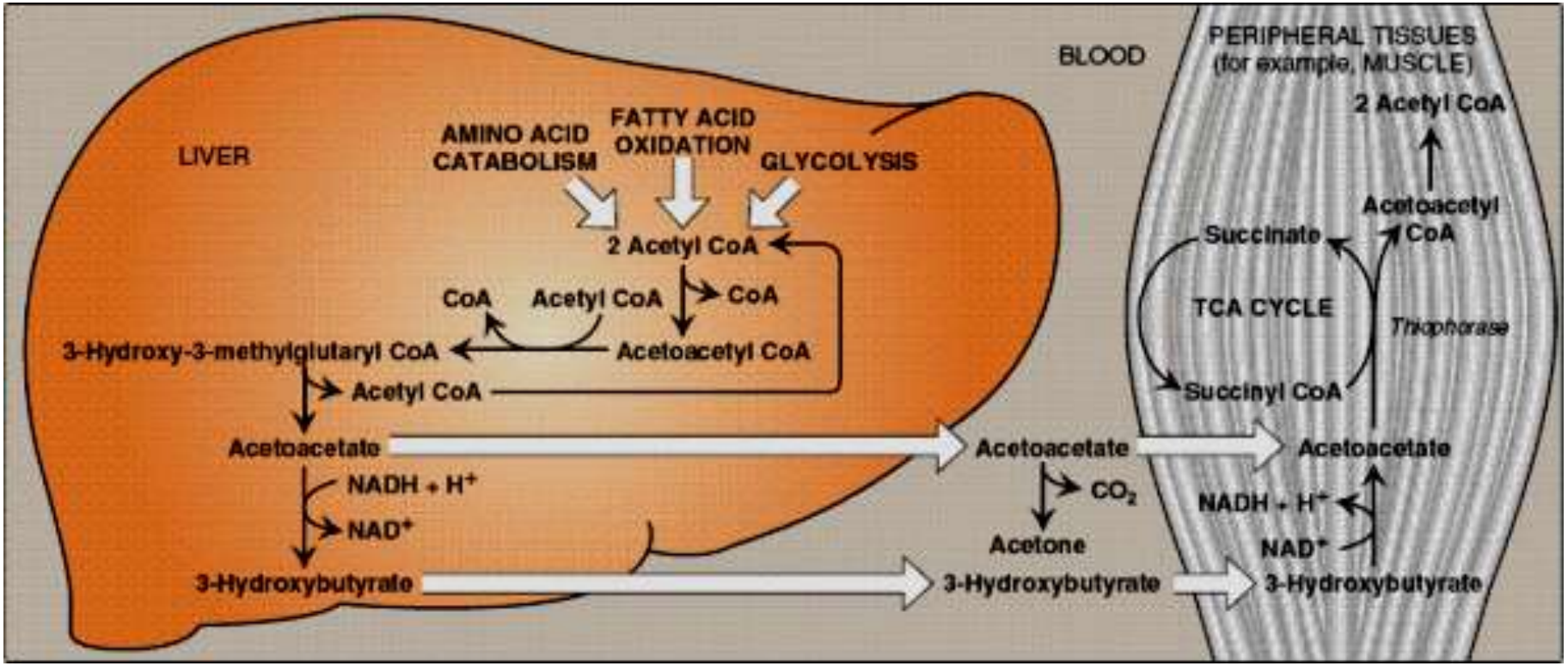
يفتقر الكبد إلى القدرة على تحليل الأجسام الكيتونية، ولذلك يقوم بتصنيعها خصيصًا للأنسجة الطرفية.

Synthesis of ketone bodies by the liver





Synthesis of ketone bodies by the liver



Ketoacidosis

- Ketoacidosis occurs when the rate of formation of ketone bodies is greater than their rate of use, as seen in cases of uncontrolled, type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus.

يحدث الحماض الكيتوني عندما يكون معدل تكوين الأجسام الكيتونية أكبر من معدل استخدامها، كما هو الحال في حالات داء السكري من النوع الأول غير المنضبط (المعتمد على الأنسولين).

- their levels begin to rise in the blood (ketonemia) and eventually in the urine (ketonuria).

تبدأ مستوياتها في الارتفاع في الدم (كيتونيميا) وفي النهاية في البول (كيتونوريا).

- In such individuals, high fatty acid degradation produces excessive amounts of acetyl CoA.

في مثل هؤلاء الأفراد، ينتج عن التحلل العالي للأحماض الدهنية كميات مفرطة من أسيتيل CoOA.

- It also depletes the NAD^+ pool and increases the NADH pool, which slows the TCA cycle

كما أنه يستنزف مخزون NAD ويزيد من مخزون NADH، مما يبطئ دورة حمض الستريك