

# BIOCHEMISTRY

## VEIN BATCH

Lecture : 14

Done by : Mohammad  
Alomari



# Lipid metabolism lecture 3 of 3

## Lipolysis, fatty acid oxidation and ketone bodies

Ahmed Salem, MD, MSc, PhD, FRCR

تفريغ : محمد العمري

**Lipids metabolism**

1. Fatty acids metabolism
  - a. Fatty acid synthesis
  - b. Fatty acid catabolism
2. Cholesterol synthesis
3. Eicosanoids synthesis from fatty acids

# Adipose tissues and energy stores

- Types of adipose tissue

- *White adipose tissue*: mainly concerned with energy storage
  - Has very few mitochondria (عشان هيك لونهم فاتح)
  - TAG makes 80% of it
- *Brown adipose tissue*: involved in thermogenesis
  - Numerous mitochondria, cytochromes → brown colour
  - Important in new-borns and hibernating animals

- Thermogenesis

- Process in which heat is liberated by uncoupling oxidation from phosphorylation → energy is released as heat
  - Occurs due to presences of uncoupling protein (thermogenin)

هي العملية اللي بنتج عنها حرارة بسبب uncoupling للoxidation عن الphosphorylation, فالطاقة بتطلع على شكل heat بدل ATP, وبتحدث بسبب بروتين الthermogenin

اللهم افتح لنا أبواب حكمتك، وانشر علينا رحمتك، وامنن علينا بالحفظ والفهم

# Process of mobilization of stored fats (يعني متى بطلعوا ال stored fats للدم)

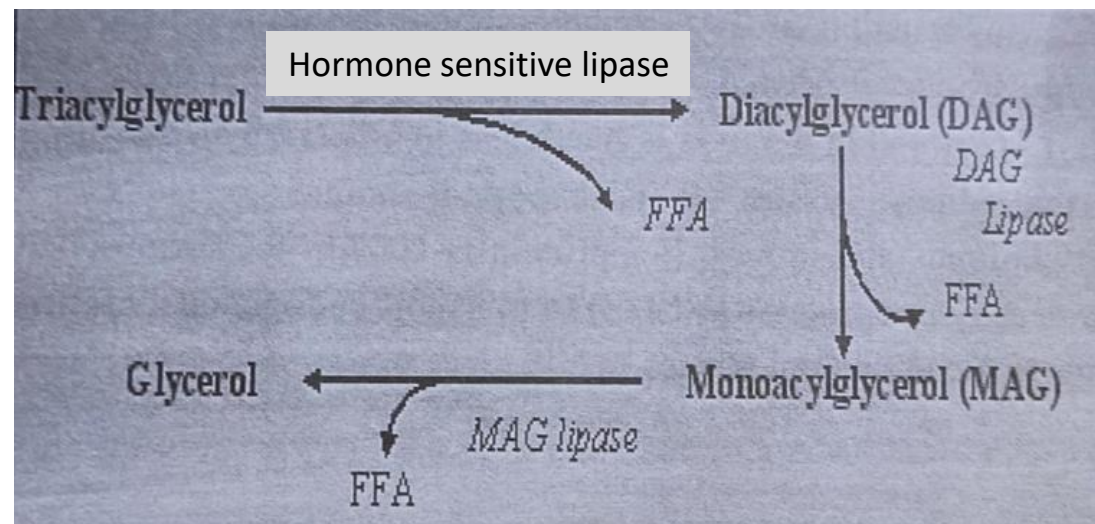
- **Lipolysis:** process of appearance of FAs in blood **during fasting** is due to mobilization of fat stores

- This is via hydrolytic release of FAs from glycerol in TAG

بتصير عن طريق hormone sensitive lipase, حيث هاض هو ال enzyme اللي بعمل hydrolytic release للFA من ال glycerol in TAG

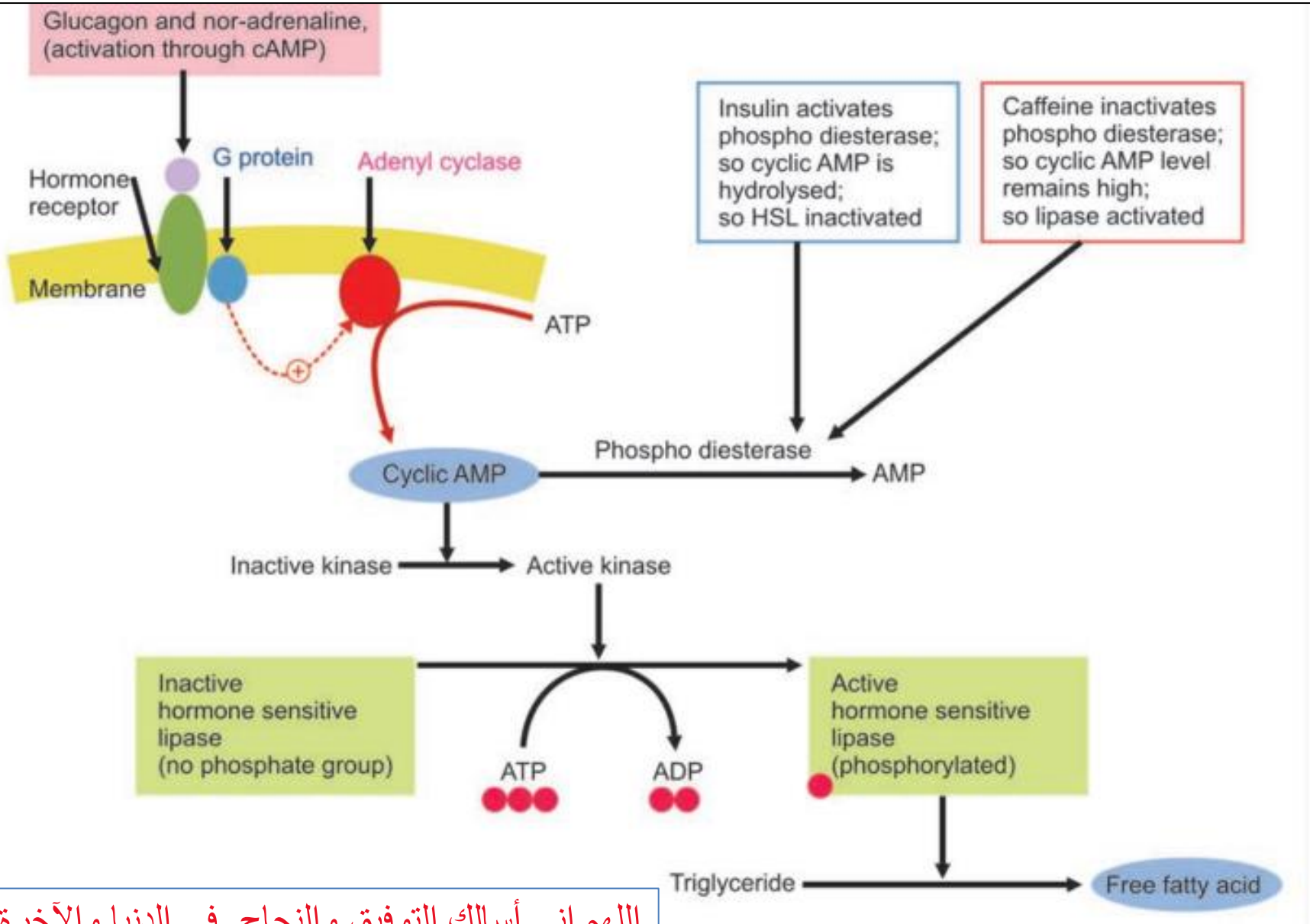
- Initiated by hormone sensitive lipase (removes FAs from carbon 1 and/or carbon 3 of TAG)

- Additional lipases remove the remaining FAs from diacylglycerol or monoacylglycerol



واللي بعمله هاض ال enzyme إنه بشيل FA من ال C1 أو ال C3, وبعطينا diacylglycerol أو monoacylglycerol مع وجود enzymes أخرى ( additional lipases ) بشيلوا باقي ال FAs من هاي ال compounds

# Regulation of hormone sensitive lipase



اللي بدنا نعرفه هون إنه هاض ال enzyme بزيد بال fasting state وال starvation, و رح يقل في ال fed state لأنه ما رح يكون في داعي يصير mobilization لل fats.

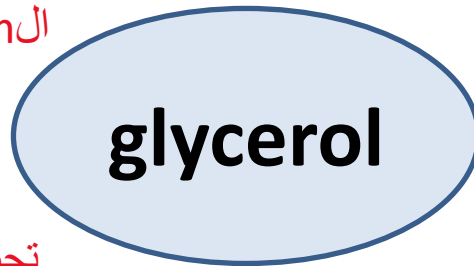
ونعرف برضه إنه بال adipocyte ال hormone sensitive lipase بصيرله activation لما يصيرله phosphorylation عن طريق cAMP dependent protein kinase (اللي يكون activated عن طريق hormones زي ال noradrenalin وال glucagon, والعكس بالنسبة لل insulin, حيث في حال وجود high level من ال insulin وال glucose رح يكون التوجه لل synthesis of FA مش ال TAG (degradation).

ونقطة أخرى برضه إنه ال phospho diesterase بعمل degradation لل cAMP. هاض ال phospho diesterase بصيرله inhibition بوجود ال methyl xanthines زي ال caffeine, وهاض بفسر ليش ال caffeine بزيد ال lipolysis, ما يعني زيادة ال serum FA.

اللهم إني أسالك التوفيق والنجاح, في الدنيا والآخرة

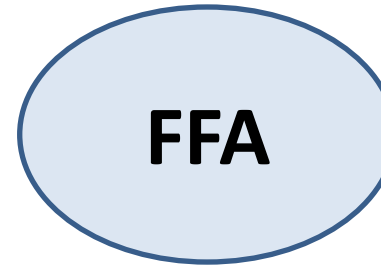
- Fatty acids are stored in adipose tissue as TG
- TG are the major fuel storage reserve.
- Lipolysis is the hydrolysis of stored TG in adipose tissue into glycerol and FA

ال glycerol phosphate (اللي هو  
 ال active form من ال glycerol) يا إما  
 يتم استخدامه لصناعة ال TAG,  
 أو بصيرله shunting  
 لل gluconeogenesis لأنه يمكن  
 تحويله ل DHAP, حيث بوفر علينا ATP  
 في هاي الحالة



**\*\*نقطة مهمة\*\***

- Liver is the only organ that contain a **glycerokinase**
- Other tissues can not metabolize glycerol
- Glycerol phosphate is formed in liver to form TAG or can be converted to DHAP (gluconeogenesis)



FFA are released to blood and **carried by albumin** to the tissues where it is oxidized for energy

\*FFA = free fatty acid

# Fatty acids oxidation

- The main pathway for FA oxidation is present in the mitochondria and known as  $\beta$ -oxidation

\*\*ال location لل pathways كثير مهم للامتحان\*\*

- **Other specified pathways are:**
  - $\alpha$ -oxidation of FA
  - $\omega$ -oxidation



# $\beta$ -oxidation of fatty acids

- **Site:**

All cells containing mitochondria

يعني خلايا زي ال RBCs ما رح يصير فيها هاض التفاعل

- **Steps:**

Several enzymes, known collectively as **“FA oxidase”** are **found in the mitochondrial matrix** adjacent to citric acid cycle

الenzymes المستخدمة هون بنسميها FA oxidase, وموجودة بجانب مكان حدوث ال Krebs cycle

يا حيّ يا قيوم برحمتك أستغيث, أصلح لي شأني كله, ولا تكلني إلى نفسي طرفة عين

\*ال acyl مرتبط بال FA وليس بال acetyl, حيث ال acyl ممكن يتكون من 16C, بينما ال acetyl CoA عبارة عن 2C

## Steps:

1- Activation of FA to acyl-CoA

2- **Transport** of acyl-CoA through mitochondrial membrane **by the carnitine shuttle**

3- Oxidation of acyl-CoA inside the mitochondrial matrix

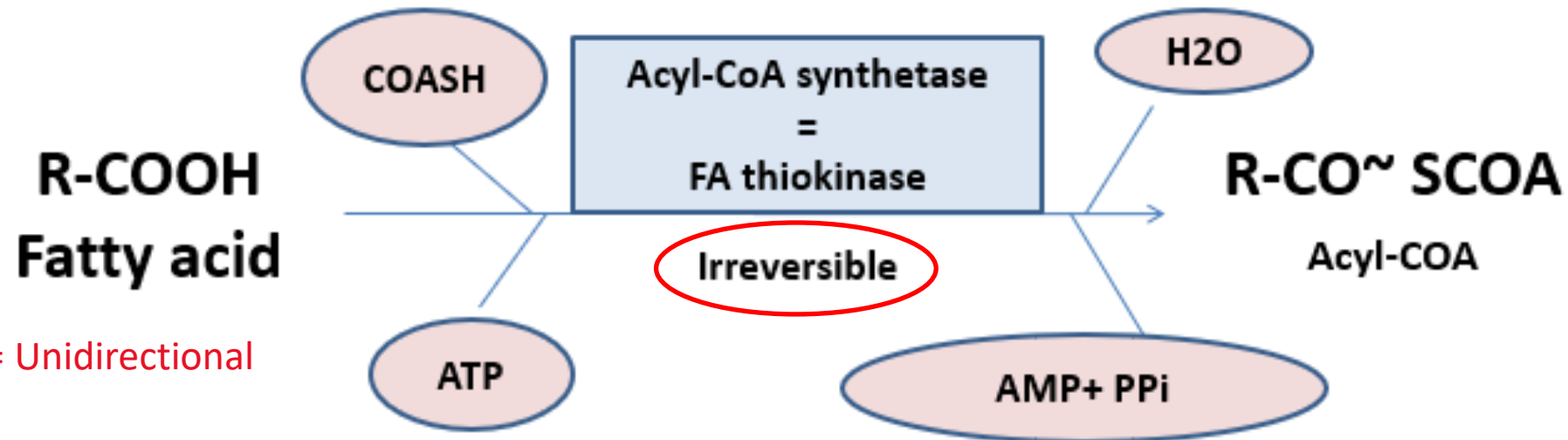
\*\*ال shuttles و وين بتصير مهمة للامتحان\*\*

Citrate shuttle → in FA synthesis      للتذكير :

Glycerol phosphate shuttle / Malate aspartate shuttle → in glycolysis

# 1- Activation of FA

بهاض ال reaction بنحتاج CoA-SH ك Co-factor, وهو مهم في ال activation لل FA و تحويله ل acyl CoA (وننتبه إنه ال bond بين ال CoA وال Acyl بتكون high energy bond). وهاض التفاعل يتم عن طريق ال acyl-CoA synthesis (اسمه الثاني FA thiokinase) اللي يستخدم ATP (عكس ال synthase اللي ما يستخدم ATP).



\*\*Irreversible = Unidirectional

Coenzyme required: CoASH

Energy required:

ATP which converted into AMP & PPI (pyrophosphate)

The PPI is hydrolyzed by inorganic pyrophosphatase with the loss of further high-energy phosphates

So, **the total loss, two “high” energy phosphates.**

ننتبه هون إنه تم تحويل ال ATP ل AMP, ما يعني إنه استهلكنا طاقة أكبر, حيث يتم التحول على مرحلتين, من ال ATP ل ADP (باستهلاك 7.3 kcal), ثم ال ADP ل AMP (باستهلاك 6.6 kcal/mol)

الآن بعض الكتب بتحكي إنه صار كسر ل high energy bonds 2, لكن ال bond الثانية زي ما قلنا سابقا هي فعليا low, لكن مقارنة بباقي ال low فهي relatively high

# Fate of activated FAs

- If energy charge of cell is low

- Activated acyl coA will be moved to mitochondrial matrix by carnitine shuttle

→ **FA oxidation**

بعد ما عملنا activation لل FA رح ينتقل لل mitochondria عن طريق ال carnitine shuttle عشان يدخل في ال oxidation, وهاض الحكي بصير في حالة انخفاض الطاقة في ال cell. لكن لو الطاقة مرتفعة رح يصير inhibition لنقل ال activated acyl CoA, و رح يتم استخدامه في صناعة ال TAG أو ال membrane lipid في ال cytosol

- If energy charge of cell is high

- FA synthesis is favoured → movement of activated acyl coA is inhibited and it is used for TAG or membrane lipid synthesis in cytosol

## 2- Transport of acyl-CoA through the inner mitochondrial membrane

- After activation of FA to fatty acyl-CoA,
  - short & medium chain FA (shorted then 12C) can penetrate the inner mitochondrial membrane for oxidation

ال\*\*FA medium chain موجودين بكثرة في الmilk

- Transport of long chain acyl-CoA **requires** the presence of **carnitine**. They are transported through the membrane as **acyl-carnitine**.

أما بالنسبة لل long chain FAs فهي معتمدة بشكل أساسي على وجود ال carnitine عشان تقدر تعبر ال mitochondrial membrane, حيث ال carnitine بدمج مع ال long chain acyl CoA, واللي بعطينا ال acyl-carnitine, اللي عنده القدرة ال mitochondrial membrane to penetrate بسبب وجود ال special transporter إله, وخلال نقلة للداخل بصير ال exchange (تبديل) وبطلع ال carnitine خارج ال mitochondrial عشان يرجع يرتبط ب ال acyl CoA كمان مرة, وهاي هي ال Carnitine shuttle

■ Carnitine ( $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -trimethylammoniumbutyrate),  $\{CH_3\}_3N^+-CH_2-CH(OH)-CH_2-COO\}$  - is present in all tissues & excess in muscle

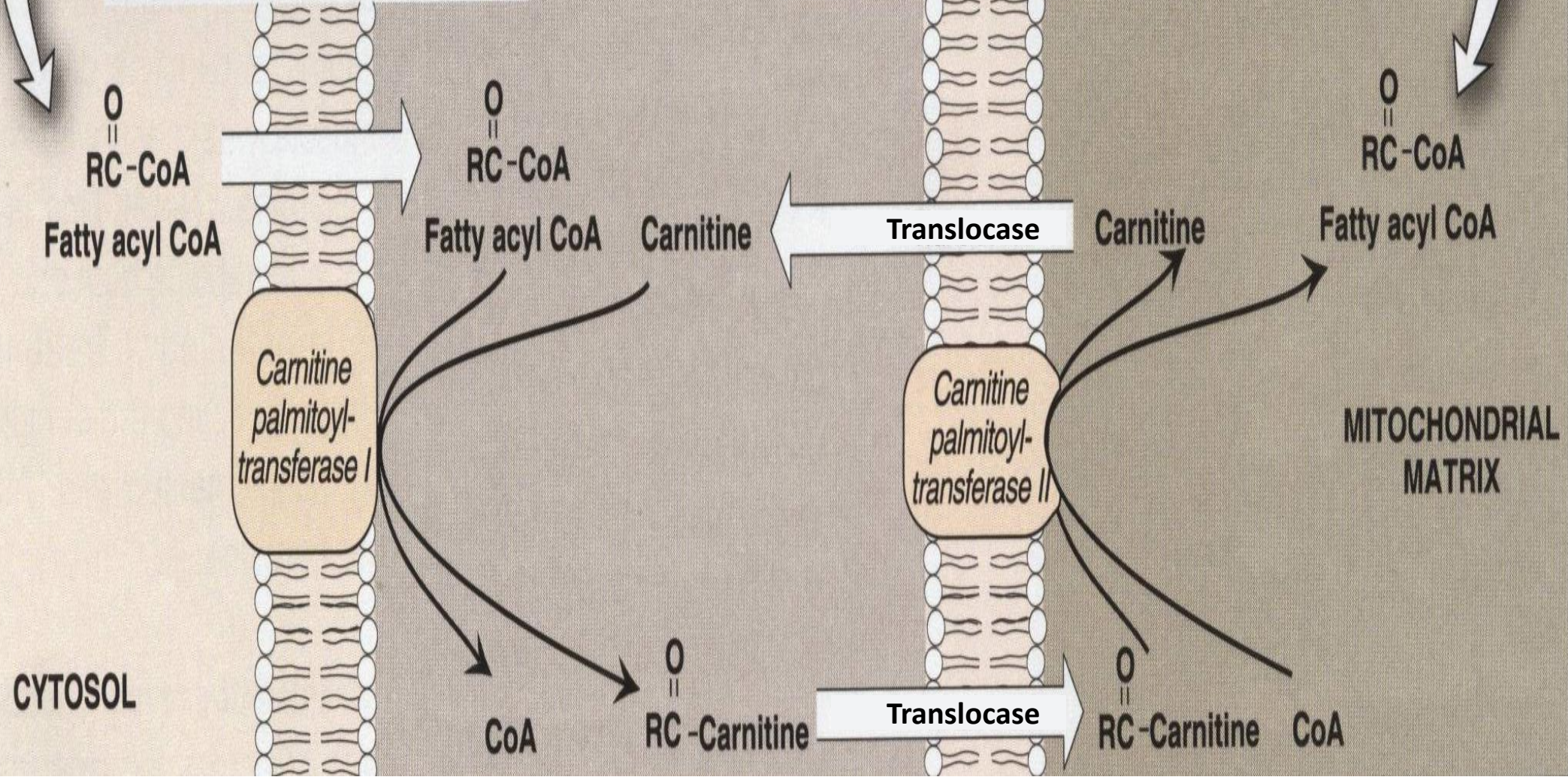
اللهم إنك عفوٌ تحب العفو فاعفُ عنا

- **Carnitine acyl (palmitoyl) transferase-1 (CAT-1 or CPT-1)**, present in the outer mitochondrial membrane, converts the long chain acyl-CoA to **acylcarnitine**  
 ال carnitine shuttle بتكون من 3 شغلات.. أولها هو ال CAT-1, واللي ممكن نسميه CPT-1 (لأنه ال palmitoyl هو ال most common FA), فاللي بعمله هاض ال enzyme إنه بشيل ال CoA عن ال acyl وبضيف مكانها carnitine, ف بنتج عنا acyl-carnitine
- Acylcarnitine is able to penetrate the inner membrane and gain access to the  $\beta$  –oxidation
- Carnitine-acylcarnitine translocase acts as an inner membrane exchange transporter  
 ثانيا.. ال acyl-carnitine بصيرله translocation عبر ال inner-mitochondrial membrane باتجاه ال matrix عن طريق translocating protein اسمه carnitine acyl-carnitine translocase, واللي بعمله exchange بين ال acyl-carnitine و carnitine molecule
- Acylcarnitine is transported in exchange with Carnitine
- Acylcarnitine then reacts with CoA, catalyzed by **carnitine acyl (palmitoyl)transferase-2 (CAT-2 or CPT-2)**, and located on the inside of the inner membrane
- Acyl-CoA is reformed in the mitochondrial matrix (mitosome) and carnitine is liberated  
 ثالثا.. ال fatty acyl-carnitine رح يتحول إلى fatty acyl-CoA, وهاض ال reaction بصيرله catalyzing عن طريق CAT-2, وبالنهاية بنتج عنا carnitine, اللي رح يصيرله exchange ويرجع يطلع عال cytosol, أما ال acyl-CoA رح يدخل بال beta-oxidation process

Net effect: Long-chain fatty acyl CoA is transported from the outside to the inside of mitochondria

OUTER MITOCHONDRIAL MEMBRANE

INNER MITOCHONDRIAL MEMBRANE



# Info about carnitine shuttle

- Carnitine is primarily found in meat
- It can also be synthesized from amino acids lysine and methionine
  - Happens in liver and kidney
  - Does not happen in skeletal muscles or heart (totally dependent on exogenous carnitine or that distributed in blood)
- **Malonyl coA** inhibits CAT-1 preventing entry of long chain acyl groups from entering inner mitochondrial membrane → turn FA oxidation off
- Short and medium chain FA can cross inner mitochondrial membrane without shuttle
  - Their oxidation is not dependent on carnitine or inhibited by malonyl coA **\*\*نقطة مهمة جدا للامتحان\*\***



# 3-Oxidation of acyl-CoA

- The process is multi-cyclic
  - each cycle catalyzes removal of two carbons (from carboxyl end of acyl coA) as **active acetate (acetyl coA)**
    - & **two reduced coenzymes are formed (FADH<sub>2</sub> & NADH+H<sup>+</sup>)**

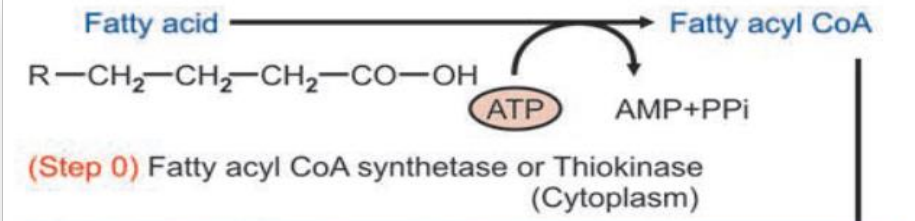
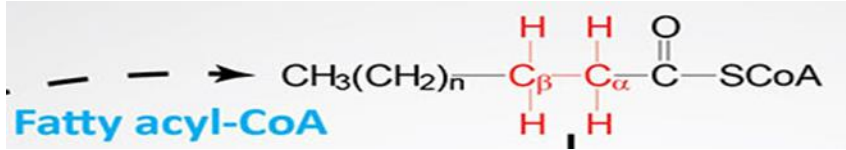
هاي المرحلة بصير فيها عدة خطوات (multi-cyclic), وهاي الخطوات بنتج عنهم ازالة 2C وبطلعوا على شكل active acetate (acetyl CoA), وبعد ازالة ال acetyl CoA بضل عنا نفس ال acyl-CoA لكنه ناقص 2C, ف بنرجع نعيد خطوات ال beta-oxidation ونتخلص من كمان 2C, وهكذا حتى بالنهاية يضل عنا (2C) acetyl CoA وحيد

- Active acetate are oxidized in citric acid cycle to 2 CO<sub>2</sub>

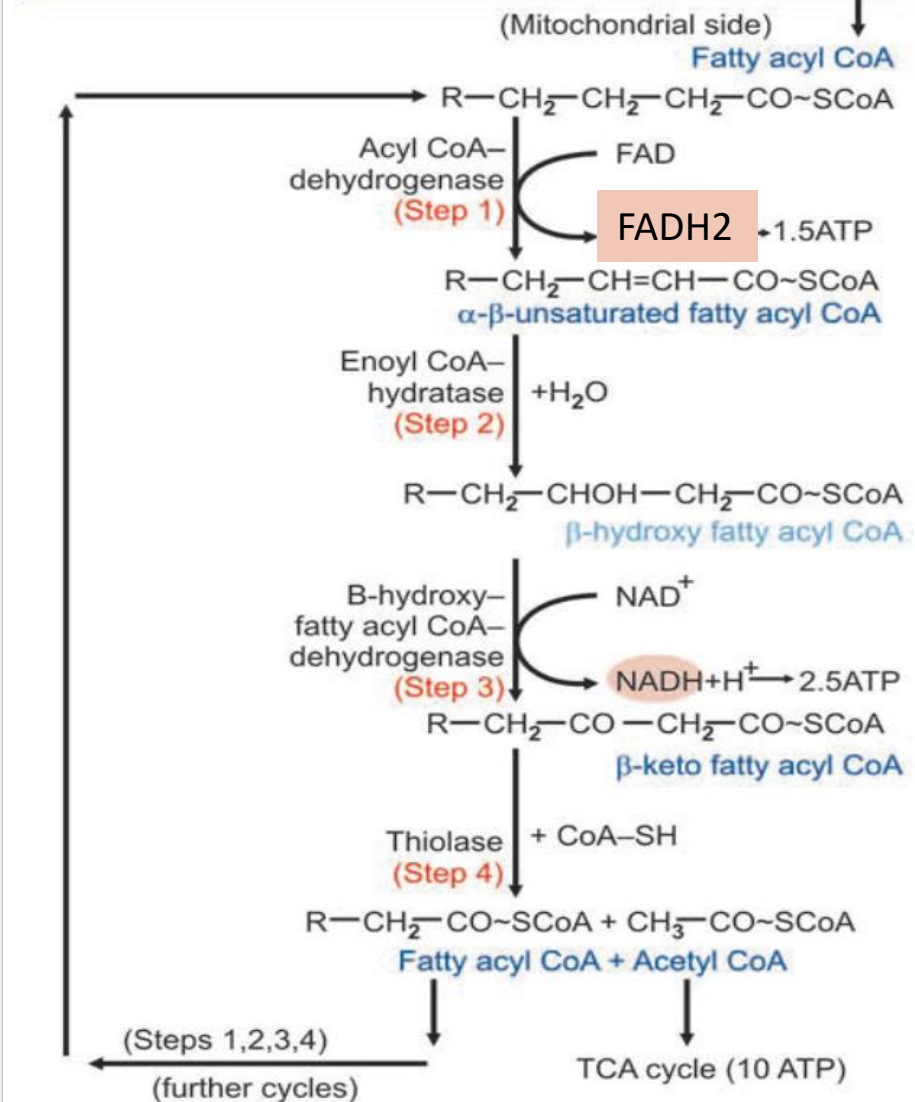
وبالنسبة لل active acetate اللي بنتج في كل مرة بصيرله oxidation في ال Krebs cycle, وال 2C اللي فيه بخرجوا على شكل CO<sub>2</sub>

- Reduced coenzymes produced by **β-oxidation and citric acid cycle are oxidized by electron transport chain (ETC) for synthesis of ATP**

وبما إنه دخلنا ال Krebs cycle, فأكيد بالنهاية رح يصير synthesis of ATP (اللي بكون ضمنهم جزيء GTP, والنسبة العظمى من هاي ال energy عن طريق ال 3 NADH+H<sup>+</sup> وال 1 FADH<sub>2</sub> اللي بنحصل عليهم عن طريق ال oxidation لل acetyl CoA, واللي بتعطينا طاقة عن طريق oxidative phosphorylation عبر ال ETC)



Mitochondrial Membrane Carnitine Transporter



وهون رح نحكي عن خطوات ال beta oxidation.. الخطوة الأولى تتم عن طريق ال acyl-CoA dehydrogenase, والتي بعمله إنه رح يشيل H atom من C2 (ال alpha C) و C3 (ال beta C), ومن هون اجت تسمية ال beta oxidation), وهون ال FAD يكون ال H carrier وطلع على شكل FADH<sub>2</sub>, وبننتج من هاي الخطوة ال alpha-beta unsaturated fatty acyl CoA.

الخطوة الثانية تتم عن طريق ال enoyl CoA hydratase, وهون بتم إضافة H<sub>2</sub>O عشان نعمل saturation لل double bond اللي تكونت بالخطوة الأولى (نكسرها), وبننتج من هاي الخطوة ال beta-hydroxy fatty acyl CoA (وطبعا التسمية بسبب إنه ال OH group بترتبط بال C beta), أو ممكن نسميه ال 3-hydroxy acyl CoA.

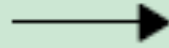
الخطوة الثالثة بصير فيها كمان oxidation reaction, وهون بنحول ال beta-hydroxy fatty acyl CoA إلى ال beta-keto fatty acyl CoA, والتي صار هون إنه شلنا 2H atoms, وال enzyme هون هو ال beta-hydroxy (3-hydroxy) fatty acyl CoA dehydrogenase, وهون عنا ال NAD<sup>+</sup> ك Co-factor.

الخطوة الأخيرة بصير فيها كسر ال bond بين C2 و C3 عن طريق ال Thiolase, وبننتج عنا ال acyl CoA نفسه لكنه ناقص 2C, اللي بطلعوا على شكل ال acetyl CoA (اللي بدخل ال TCA cycle, لأنه أصلا العملية هاي بتصير جنبها), ثم ال acyl CoA يرجع يعيد الخطوات تبعت ال beta oxidation لحد ما يتكسر كليا.

اللهم إني أسألك الهدى والتقى والعفاف والغنى

When one molecule of palmitate undergoes beta-oxidation, the net reaction is:

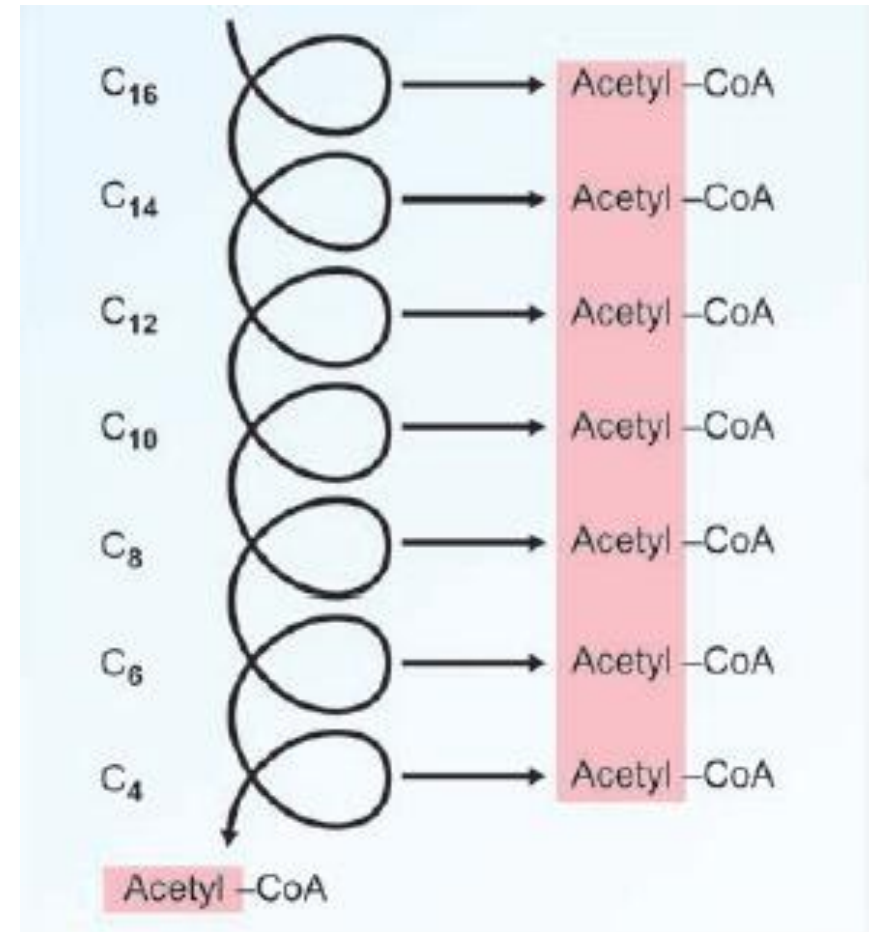
Palmitoyl CoA  
+ 7FAD  
+ 7NAD<sup>+</sup>  
+ 7H<sub>2</sub>O  
+ 7HSCoA



8 Acetyl CoA  
+ 7FADH<sub>2</sub>  
+ 7NADH  
+ 7H<sup>+</sup>

المواد الناتجة

المواد اللي تم استهلاكها



الآن لو قلنا إنه احنا بلشنا بال (16C) palmitoyl CoA, ف احنا بحتاج نعمل ال beta oxidation سبع مرات, و رح ينتج عنا 8 acetyl CoA

\*\*وما ننسى إنه رح نحتاج 7 CoA-SH, اللي تم استخدامهم بال reaction الأخير (اللي كان عن طريق ال Thiolase enzyme), حيث كنا نحتاجهم عشان نخلي ال fatty acyl CoA يضل active بعد ما كنا ننزع ال acetyl CoA

# Calculation of energy yielded from complete oxidation of FA

(e.g. palmitic acid):

الـ ATPs التي تم حسابها بهاض السلايد ما بتشمل الـ acetyl CoA التي بنتجوا من الـ oxidation, رح تكون فقط لحساب الـ ATP التي بنحصل عليها من الـ NADH و FADH2

- Palmitic acid is C16, saturated FA
- Palmitic acid is activated to palmitoyl-CoA = (-2 ATP).
- Complete oxidation of palmitoyl-CoA gives **8** mol of acetyl-CoA ( $16/2 = 8$ ) through **7**  $\beta$  oxidation cycles.
- Each turn of  $\beta$  oxidation gives FADH<sub>2</sub> & NADH+H<sup>+</sup> which by respiratory chain give 5 ATP (old system), 4 (new system)
- So 7 cycles x 5 ATP = 35 ATP (old) or
- 7 cycles x 4 ATP = 28 ATP (new)

هون يتم استهلاك 2 ATPs للـ activation

وهون تم حساب الATPs الناتجة من دخول ال8 acetyl CoA في الKrebs cycle

- Each acetyl-CoA by citric acid cycle gives **12** ATP (old system),
- so 8 acetyl-CoA x 12 ATP= **96** ATP (old system)
- **The total gain**: 96 + 35 = 131 ATP (old system)
- **The net gain** : 131- 2 = **129** ATP (old system)

وبنلاحظ إنه كمية الطاقة الناتجة كبيرة جدا مقارنةً بالglycolysis, وهاض الاشي بسبب وجود الlong hydrocarbon chain

Exam question: what is total net energy of complete oxidation of a fatty acid with 18 carbons (for example)

### New system

8 acetyl CoA × 10	=	80	ATP
7 FADH <sub>2</sub> × 1.5	=	10.5	ATP
7 NADH × 2.5	=	17.5	ATP
Gross total	=	108	ATP
<b>Net yield</b>	=	108-2 =	<b>106 ATP</b>

# Importance of $\beta$ oxidation:

- 1- source of energy during fasting
- 2- source of acetyl-CoA which can be converted to other important compounds as cholesterol and acetyl choline

# Regulation of $\beta$ oxidation:

(1) feeding status:

- **Fasting** increases lipolysis  $\rightarrow$  release of FFA from adipose tissue  $\rightarrow$   $\uparrow\uparrow$  FA in tissues  $\rightarrow$  **stimulation of  $\beta$  oxidation**
- **CHO feeding**  $\rightarrow$   $\uparrow$  insulin  $\rightarrow$  inhibition of lipolysis in adipose tissue  $\rightarrow$   $\downarrow\downarrow$  FFA in tissues  $\rightarrow$  **inhibition of  $\beta$  oxidation**

# Regulation of beta oxidation

- **Rate limiting step** of beta oxidation is formation of fatty acyl carnitine (catalysed by CAT1)
- Malonyl coA (1<sup>st</sup> intermediate of synthesis of FA) allosterically inhibits CAT1
- **In fed state:**
  - $\uparrow$  insulin/glucagon ratio  $\rightarrow$  fatty acid synthesis is promoted in liver (insulin activates acetyl coA carboxylase)  $\rightarrow$   $\uparrow$  malonyl coA  $\rightarrow$  inhibition of CAT1  $\rightarrow$   $\downarrow$  beta oxidation
- **In starvation:**
  - $\downarrow$  insulin/glucagon ratio  $\rightarrow$  glucagon inhibits acetyl coA carboxylase  $\rightarrow$   $\downarrow$  malonyl coA  $\rightarrow$  release inhibition of CAT1  $\rightarrow$   $\uparrow$  beta oxidation
- Hormone sensitive lipase is activated by phosphorylation (glucagon)
  - Its activity is low when insulin levels are high



## (2) Energy needs by cells:

- $\uparrow\uparrow$  ATP  $\rightarrow$   $\downarrow\downarrow$  respiratory chain  $\rightarrow$  FADH<sub>2</sub> and NADH+H<sup>+</sup> remain reduced  $\rightarrow$  inhibition of DH “dehydrogenases” of  $\beta$  oxidation
- $\downarrow\downarrow$  ATP &  $\uparrow$  ADP and Pi  $\rightarrow$   $\uparrow\uparrow$  respiratory chain so, FAD & NAD<sup>+</sup> are oxidized  $\rightarrow$  stimulation of DH of  $\beta$  oxidation

## Notes:

- Oxidation of FA supplies NADH and ATP required for gluconeogenesis and supplies excess acetyl CoA.
- Acetyl CoA allosterically activates pyruvate carboxylase and inhibits pyruvate dehydrogenase. This directs pyruvate towards gluconeogenesis rather than oxidation.
- If FA oxidation is inhibited, gluconeogenesis is inhibited.

## Oxidation of FA with an odd number of C atoms:

- Odd chain FA are oxidized by  $\beta$  oxidation producing acetyl-CoA but only at the last step one **propionyl-CoA** is produced

الإختلاف في حالة ال odd chain FA إنه لما نوصل المرحلة الأخيرة في كل cycle رح ينتج عنا propionyl CoA بدل ال acyl CoA

- Propionyl CoA can be converted to methyl malonyl CoA which is converted to succinyl-CoA  $\rightarrow$  citric acid cycle  $\rightarrow$  oxaloacetate  $\rightarrow$  glucose

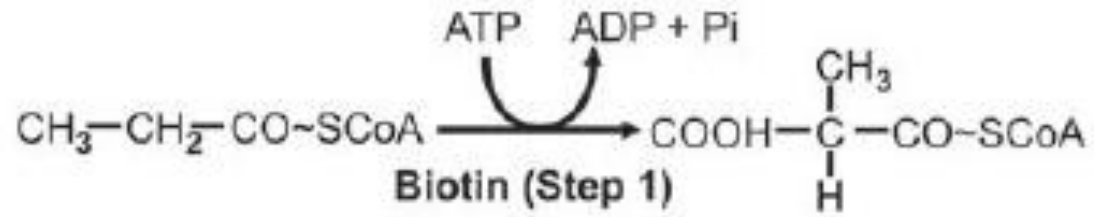
**This is the only mechanism by which Fatty acids are converted to glucose**

- **3 C units from odd chain FA are glucogenic** (يمكن تحويلهم ل glucose)

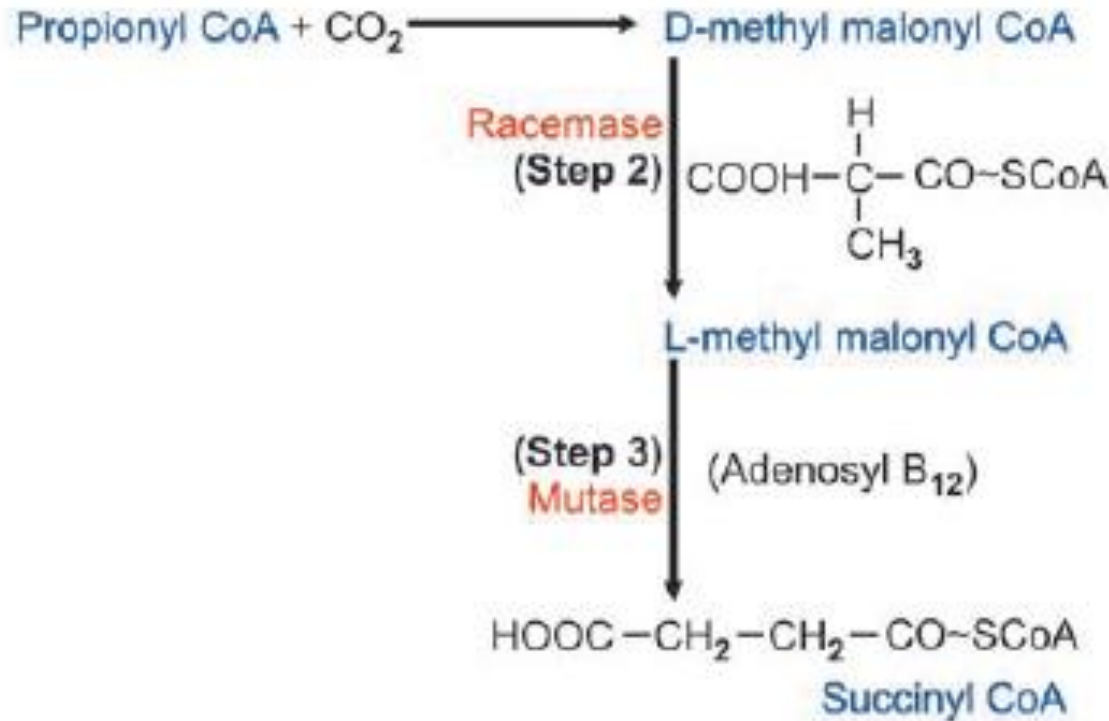
- **Cow's milk contains significant quantity of odd chain FAs**

والسبب إنه ما بنقدر نحول ال even chain FA ل glucose إنه تحويل ال acetyl CoA ل pyruvate ال عملية irreversible, ما يعني إنه ال acetyl CoA الناتج عندي من ال beta oxidation لا يمكن تحويله ل pyruvate

## Metabolism of propionyl-CoA



Propionyl CoA carboxylase



\*تفاصيل هاي ال mechanism مش مطلوبة, المهم فقط نفهم المبدأ الرئيسي فيها, حيث رح يتحول ال propionyl ال Succinyl CoA و بالنهاية رح يدخل ال gluconeogenesis

## Metabolic disorders of FA oxidation:

- These include deficiency of carnitine, CPT1, CPT2 and acyl CoA dehydrogenase
  - → impairment of FA oxidation, fasting hypoglycemia (due to decreased gluconeogenesis as well as increased uptake of glucose by muscles and heart), muscle weakness, and fatty liver, finally produce coma and death
- Patients with deficiency of carnitine, CPT1, or CPT2 should avoid prolonged fasting & may benefit from the ingestion of fats rich in medium chain fatty acids

والناس اللي بتعاني من هاض disorder علاجها إنه تمتنع عن الصيام, وتعتمد على ال medium chain FA

# $\alpha$ -oxidation of FA

- It is a **minor pathway** for the oxidation of FA that have methyl group in the  $\beta$  carbon , e.g. phytanic acid ( found in animal and milk fats)

ال  $\alpha$  oxidation بتصير في حال وجود methyl group مرتبطة بال  $\beta$  C, ما يمنع حدوث ال  $\beta$  oxidation

- The site of oxidation is the peroxisome of brain and liver mainly

بتحدث بال brain بسبب وجود branched FA زي ال  $\beta$  phytanic acid, واللي لما يصير له oxidation بتحول ل (19C) pristanic acid

- $\alpha$ -oxidation occurs in the  $\alpha$ - position because the  $\beta$  carbon is occupied by a methyl group**

- The  $\alpha$  carbon is oxidized and removed as  $\text{CO}_2$ , now the methyl group is at the  $\alpha$  position (**no energy produced, no coA needed**) and the  $\beta$  carbon is free to undergo  $\beta$  oxidation **forming propionyl-CoA in the last turn**

ال  $\beta$  phytanic acid لما يصير له oxidation بنتج عنا (19C) pristanic acid, واللي هو odd chain FA, الآن هاض ال pristanic acid ممكن يصير له  $\beta$  oxidation, و رح يعطينا بالنهاية ال  $\text{propionyl CoA (3C)}$

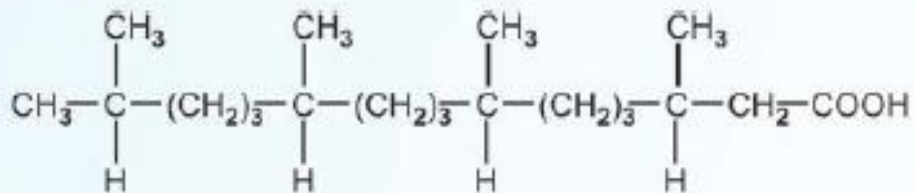
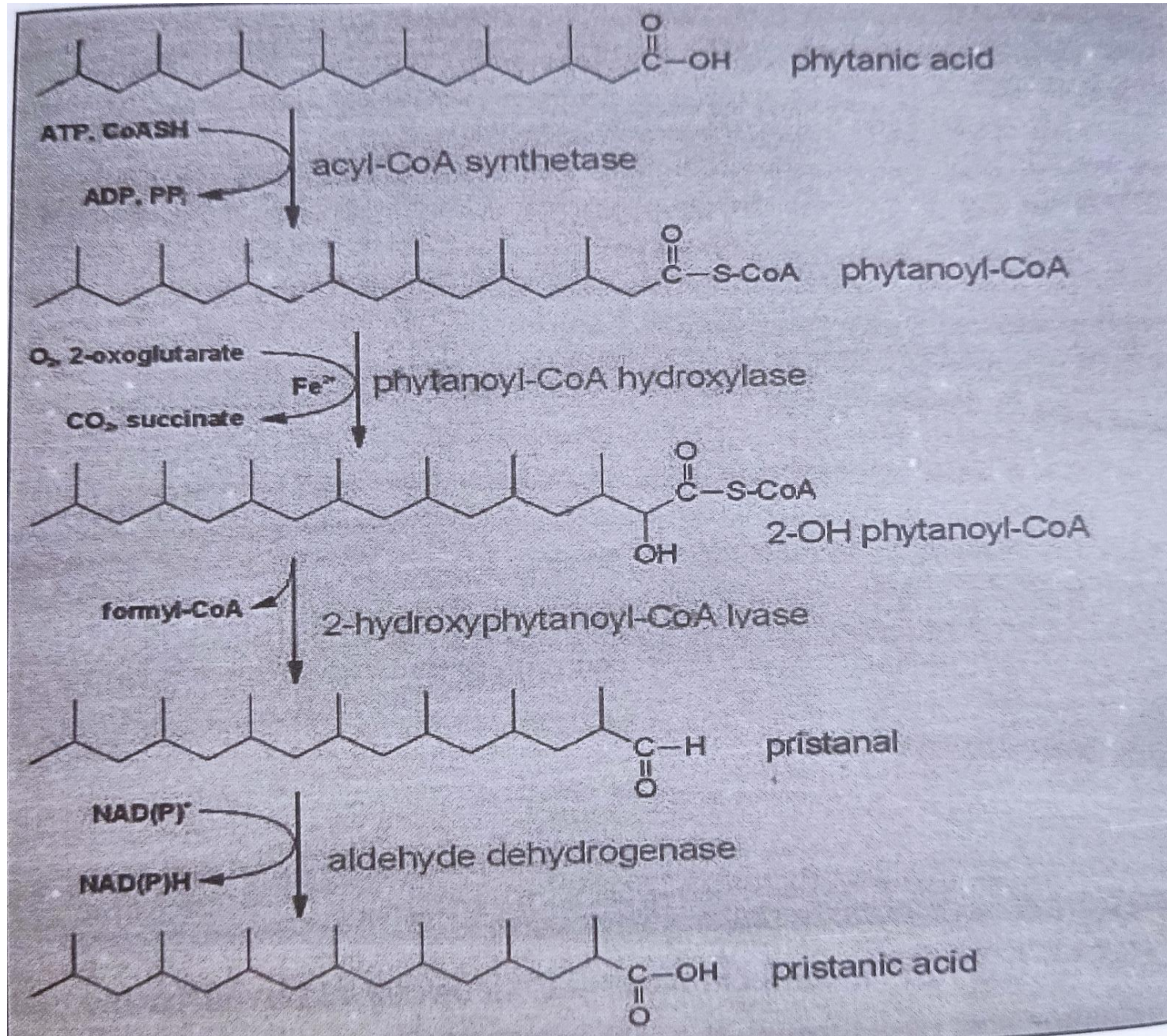


Fig. 11.12. Phytanic acid

\*الreactions هاي مش مطلوبة, السلايد هاض للعلم فقط\*



## \*Refsum's disease:

- Rare autosomal recessive disorder
- Defect in alpha oxidation
- Due to congenital deficiency of enzyme system of  $\alpha$ -oxidation leading to accumulation of large amounts of phytanic acid in the brain, liver and blood
  - Polyneuropathy, cerebellar ataxia, deafness and blindness occur at young age

### Treatment: dietary restriction (تقييد) to halt disease progression

وللتعامل مع هاض المرض لازم يصير في controlling وتحديد لكمية ال branched FA التي يتم الحصول عليهم من الغذاء

- **Ataxia** is a neurological sign consisting of lack of voluntary coordination of muscle movements that can include gait abnormality, speech changes, and abnormalities in eye movements. Ataxia is a clinical manifestation indicating dysfunction of the parts of the nervous system that coordinate movement, such as the cerebellum.



# $\omega$ -oxidation

**\*\*ننتبه لمواقع حدوث كل واحد من الpathways\*\***

- It is a **minor pathway** for FA oxidation
- Site : in the liver **endoplasmic reticulum** (involves cytochrome p-450)  
هاض ال pathway مهم عند ال humans فقط لما تكون ال beta oxidation is defective (فيها خلل), وأهميتها أكبر في ال animals
- The oxidation occurs at the terminal methyl group ( **$\omega$  carbon**) → **formation of a dicarboxylic acid**  
وهون يتم تحويل ال FA ل dicarboxylic acid, حيث بصير oxidation لل terminal methyl group  
عشان تعطينا ال dicarboxylic acid
- **The dicarboxylic acid is oxidized from both ends by  $\beta$  oxidation liberating acetyl-CoA**  
وال dicarboxylic acid بصير له oxidation على الجهتين (form both ends), على عكس ال beta oxidation  
اللي كانت تصير كاملة من اليمين لليساار في ال chain
- **It ends with the formation of adipic acid (C6) which is excreted in urine.**

- It occurs to average chain length FA (10-14 C).
- It produces acetyl-CoA faster.



$\beta$  oxidation

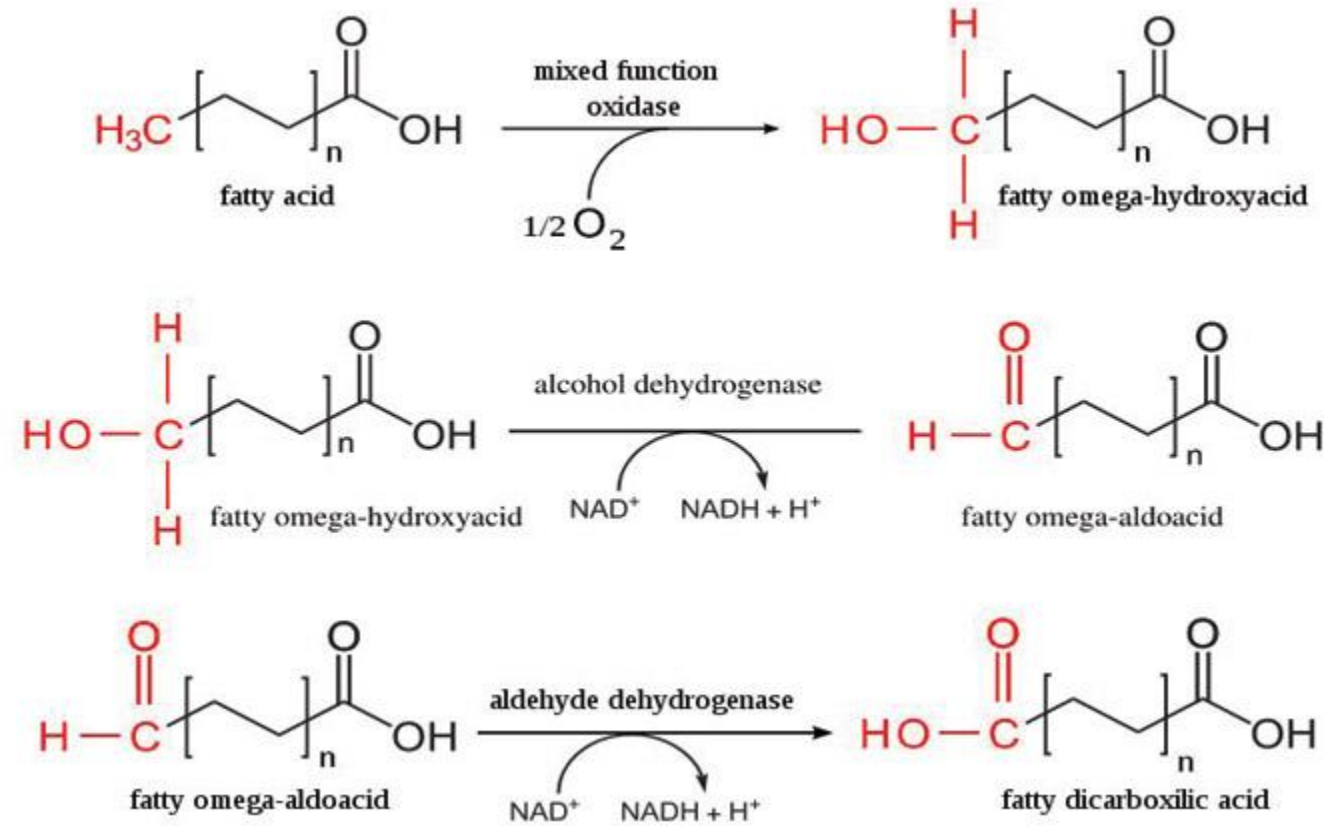


$\beta$  oxidation

وبعد ما صار ال oxidation لل terminal methyl group بنلاحظ كيف صار في إمكانية نعمل beta oxidation من الطرفين, وهاض بسمحنا نعمل oxidation بشكل أسرع

اللهم إني أستودعك أموري كلها, فوققني لما تحبه وترضاه

\*الreactions هاي مش مطلوبة, السلايد هاض للعلم فقط, باستثناء الجملة اللي تحت فهي مطلوبة\*



Omega oxidation is upregulated when beta oxidation is defective as is seen with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency

# Introduction- ketone bodies

- Acetoacetate,  $\beta$ -hydroxyl butyrate & acetone are collectively called ketone bodies

\*acetoacetate is a primary ketone body, while beta-hydroxyl butyrate and acetone are secondary ketone bodies

- **Ketogenesis**: formation of ketone bodies (occurs in liver)

(التصنيع داخل الliver والتكسير خارجه)

- **Ketolysis**: utilization of ketone bodies as fuel (occurs in extrahepatic tissues)

- Under normal conditions, production of ketone bodies is at relatively low rate

- Increased ketone bodies is known as **ketosis** while high blood level is known as **ketonemia**

# Metabolism of ketone bodies

- Fats are burned in the fire of carbohydrates باختصار, احنا بنحتاج CHO عشان نحرق الfats
  - Acetyl coA formed from FAs enters Krebs → oxidised only when oxaloacetate is present (oxaloacetate comes mainly from CHO)
- During starvation and DM, acetyl coA takes the alternate fate of formation of ketone bodies (ketogenesis) هون الacetyl CoA رح ينتهي فيه المطاف بتكوين الketone bodies
  - This allows heart and skeletal muscle (to some extent, increased use in fasting) to use ketone bodies (ketolysis) as major source of energy → preserving limited glucose supply for brain
  - وبما إنه خلال الstarvation كمية الglucose بتكون محدودة, فال ketone bodies بتصير هي الmain source of energy للheart والسkeletal muscles, عشان يتركوا الglucose للbrain
- **Ketone bodies are water soluble**
  - So it can be Transported across inner mitochondrial membrane, blood brain barrier and cell membranes
    - » Used as fuel for a variety of tissues including CNS
    - » Preferred substrates for aerobic heart and muscles (to some extent, increased use in fasting)

اللهم أعنا على شكرك وذكرك وحسن عبادتك

# Ketogenesis

- Acetoacetate is primary ketone body
- Synthesised **exclusively** in liver **mitochondria**

**\*\*نقطة مهمة\*\***

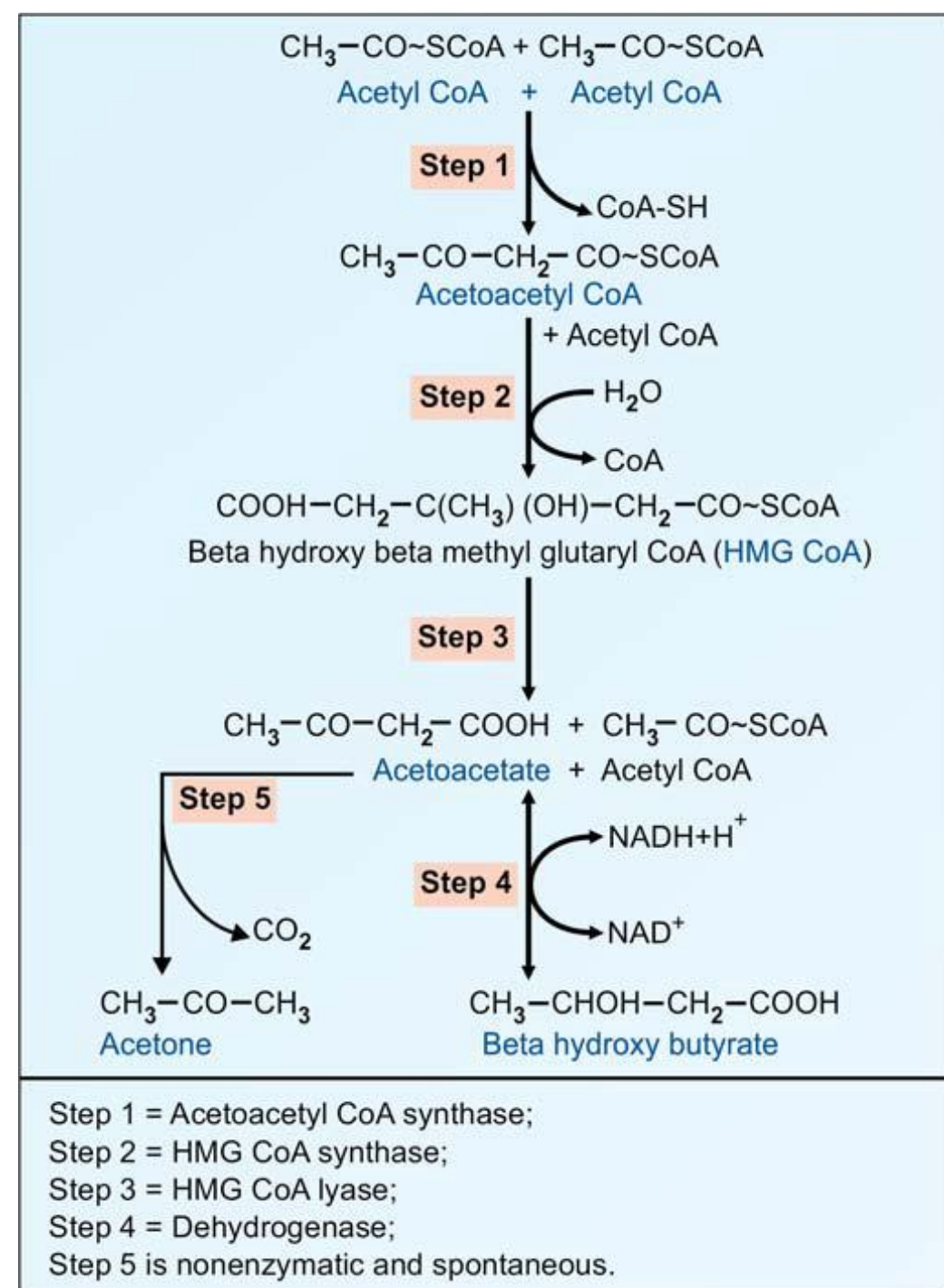
الenzymes التي هون شبيهة بالenzymes المستخدمة في تصنيع الcholesterol, يفارق إنه الHMG CoA التي بنستخدمه هون بكون موجود بالmitochondria وليس في الcytoplasm

- 4 Steps:
    - Condensation
    - Production of HMG coA
    - Lysis
    - Reduction
    - Spontaneous decarboxylation
- # الخطوة الأولى بصير فيها condensation ل2 acetyl CoA وبعطينا acetoacetyl CoA (مع خروج CoA-SH).

# بالخطوة الثانية بنتج فيها beta hydroxy beta methyl glutaryl CoA (HMG CoA) عن طريق إضافة جزيء acetyl CoA للacetoacetyl CoA, مع خروج CoA-SH, وهاي الخطوة تتم عن طريق الHMG CoA synthase الموجود في الmitochondrial وليس في الcytoplasm, وهاض الenzyme هو rate limiting للsynthesis.

# بالخطوة الثالثة بتبلس عملية الlysis, عن طريق الHMG CoA lyase, وبتنتج عنا acetoacetate و acetyl CoA .. # بعد هيك رح يصير تصنيع لل secondary ketone bodies عن طريق تفاعلين, أحدهم بصير spontaneously (بدون أي enzyme) وبعطينا acetone (مع خروج CO2), والتفاعل الثاني يتم عن طريق الdehydrogenase (بصير reduction) وبعطينا beta hydroxy butyrate, باستهلاك NADH+H

**HMG coA synthase is rate limiting step in synthesis of ketone bodies and is present in significant quantities only in liver**



# Ketolysis

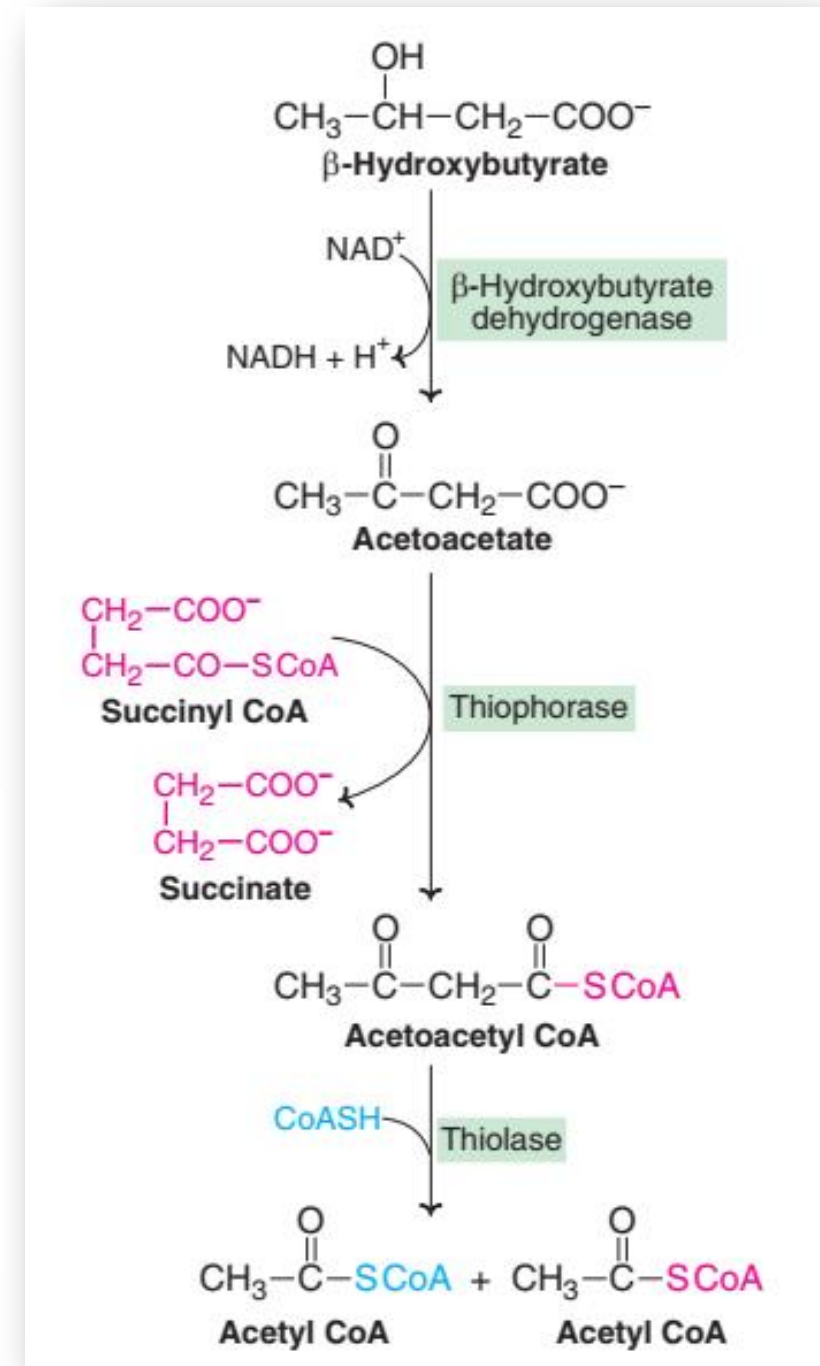
- Ketone bodies are formed in liver but utilized in extrahepatic tissues
- Heart muscle, renal cortex sometimes prefer ketone bodies to glucose as fuel
- Muscle can also utilize ketone bodies

الموضوع هون معتمد على وين كانت نقطة البداية من ال acetoacetate أو من ال beta hydroxybutyrate.

ف اذا بدأنا من ال beta-hydroxybutyrate رح يكون أول تفاعل عن طريق ال beta hydroxybutyrate dehydrogenase, وبننتج عنه NADH+H, وبعطينا ال acetoacetate.

بعدين ال acetoacetate رح يعطينا ال acetoacetyl CoA بمساعدة ال Thiophorase و بوجود ال succinyl CoA.

الآن هاض ال acetoacetyl CoA رح يدخل عليه ال CoASH, وبمساعدة ال Thiolase رح يعطينا ال 2 acetyl CoA واللي لاحقاً رح يدخلوا ال Krebs cycle ويصيرلهم ال oxidation.



# Fate of ketone bodies

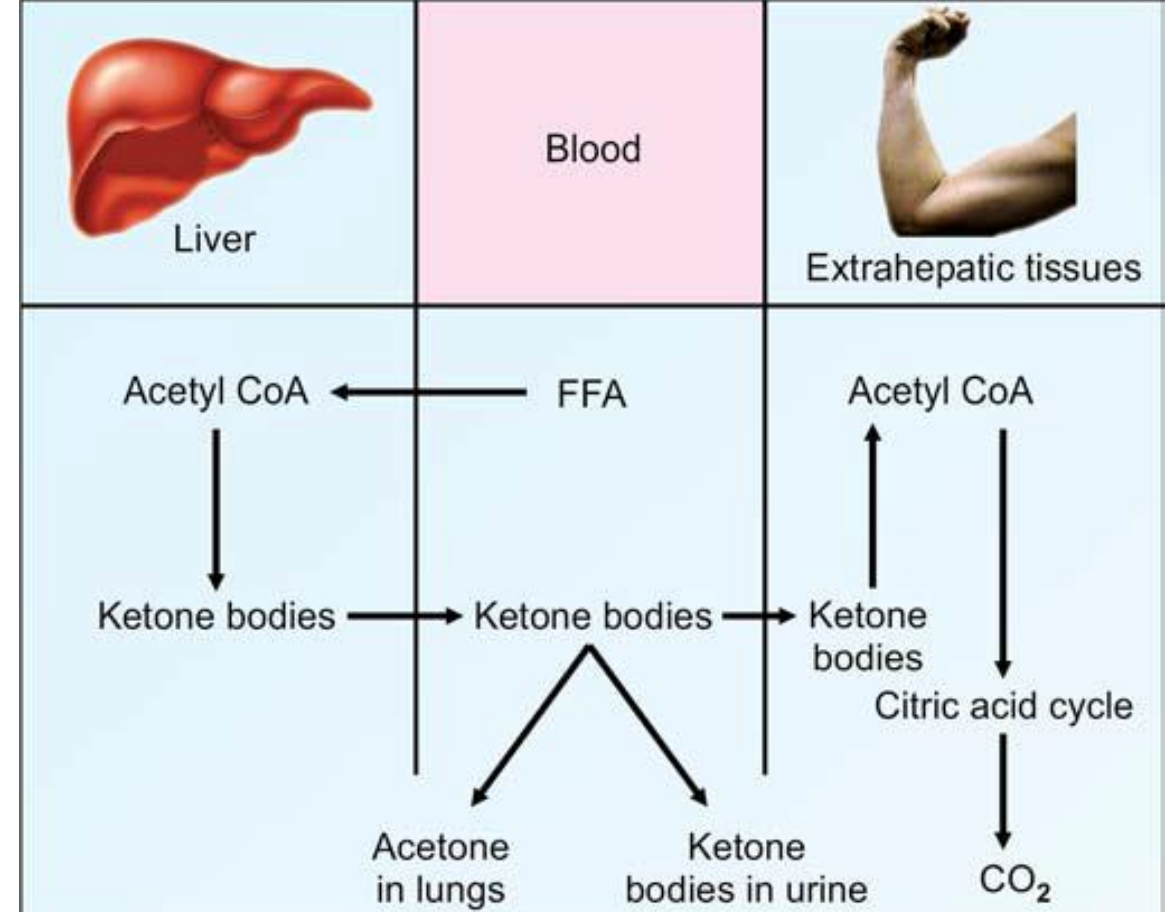
تصنيع الketone bodies بصير فقط في الliver, وهاض كله ببلش بسبب وجود الFree Fatty Acids في الblood, اللي رح يصير لها beta oxidation عشان تعطينا الacetyl CoA اللي ممكن نصنع من خلاله الketone bodies في الliver.

في بعض الحالات المرضية :

- الketone bodies بدخلوا بالدم, حيث ممكن يسببوا ketonemia,
- وبرضه ارتفاع مستواهم بالدم بأدي لظهور الacetone smell في نفس المريض,
- بالإضافة لظهور الketone bodies في الurine, واللي رح يؤدي لحدوث Osmotic diuresis,
- وممكن يؤدي برضه لحدوث dehydration, لأنه الketone bodies رح تعمل على سحب الH2O من الجسم للurine,
- وبرضه ممكن تؤدي لفقدان الNa+

أما في حالة الstarvation :

فالketone bodies بداخل الextrahepatic tissues بتقدر تتحول لالacetyl CoA عن طريق الketolysis, وهضول الacetyl CoA بالKrebs cycle وبصير لهم الoxidation لCO2 و ATP



اللهم إني أعوذ بك من الهم والحزن, وأعوذ بك من العجز والكسل



# Ketosis

- Causes

- **Uncontrolled DM: most common cause of ketosis**

- Glucose is plenty but **deficiency of insulin** → accelerated lipolysis → increased acetyl coA

- Enhanced gluconeogenesis restricts oxidation of acetyl coA in TCA as there is less oxaloacetate

- بما إنه ال insulin أقل, هاض يعني glycolysis أقل, ما يعني تحفيز ال gluconeogenesis, وهاض رح يزيد من استهلاك ال oxaloacetate,

- ما يؤدي لحدوث restriction (تقييد) لل oxidation of acetyl CoA داخل ال Krebs cycle

- **Starvation:** dietary supply of glucose reduced → oxaloacetate channelled to gluconeogenesis

- increased lipolysis to provide fuel → excess acetyl coA converted to ketone bodies

- Hyperemesis in pregnancy may also lead to starvation like condition → ketosis

- Explanation of ketogenesis

- Starvation and DM: **glucagon is increased** →

- Inhibits glycolysis

- Activates gluconeogenesis

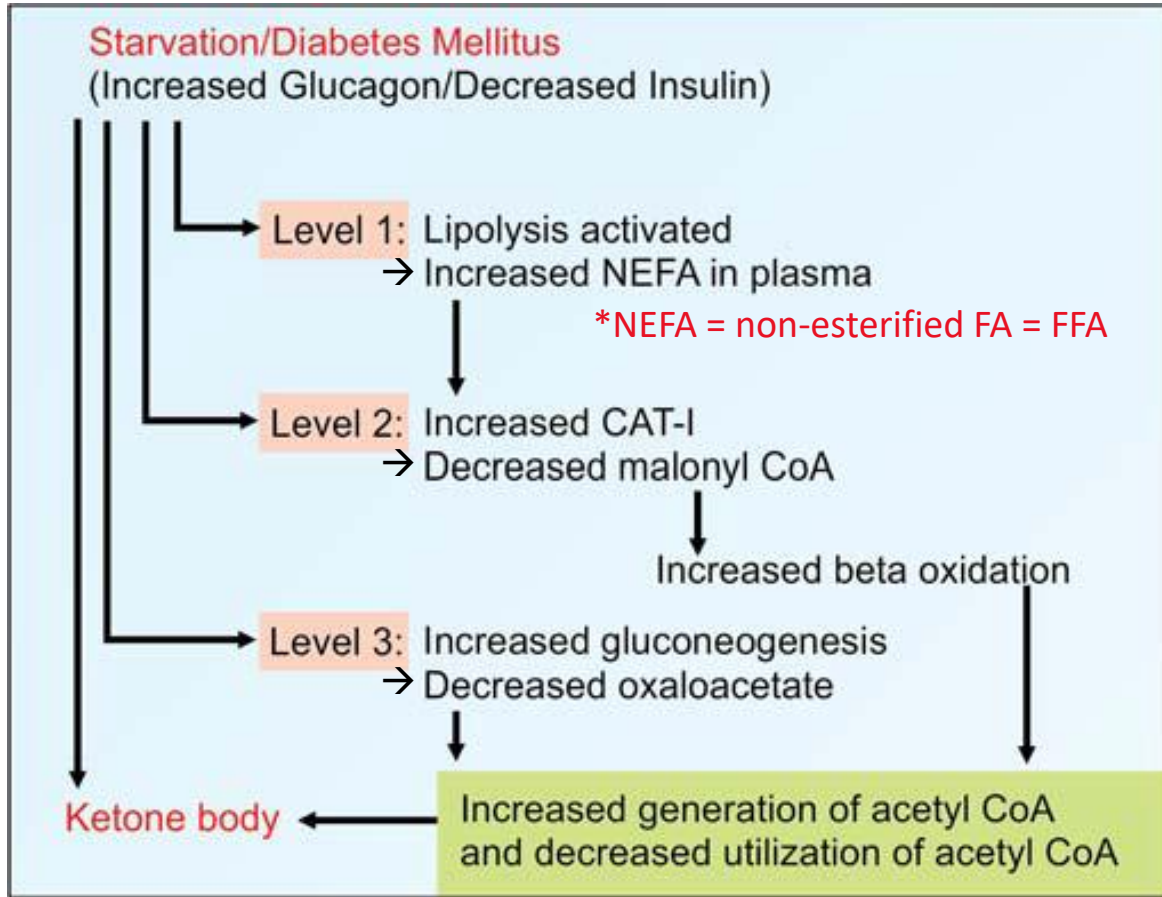
- Activates lipolysis

- Decreases malonyl coA

- Stimulates ketogenesis (high glucagon/ insulin ratio is ketogenic)

Insulin has opposite effect

# Ketosis



الخلاصة.. اللي قاعد بصير إنه إحنا بنكسر دهون, وفي **beta oxidation** process شغالة, واللي رح تنتج كمية **acetyl CoA** كبيرة, وقاعد بصير تحويل **glucose** ل **oxaloacetate** عن طريق **gluconeogenesis**, وال **Krebs cycle** في هاي الأثناء شبه متوقفة, لأنه ال **oxaloacetate** قاعد بروح لتصنيع **glucose**, ف صقّي ال **acetyl CoA** قليل لكن كميته كبيرة, عشان هيك بصير تحويله ل **ketone bodies** more favorable

## Salient Features of Ketosis

- 1. Metabolic acidosis.** Acetoacetate and beta-hydroxy butyrate are acids. When they accumulate, metabolic acidosis results (see Chapter 29)
- 2. Reduced buffers.** The plasma bicarbonate is used up for buffering of these acids. **بثقل ال bicarbonates**
- 3. Kussmaul's respiration.** Patients will have typical **acidotic breathing due to compensatory hyperventilation.**
- 4. Smell of acetone** in patient's breath.
- 5. Osmotic diuresis** induced by ketonuria may lead to dehydration. **وجود ال ketones بال urine ممكن يسبب جفاف**
- 6. Sodium loss.** The ketone bodies are excreted in urine as their sodium salt, leading to loss of cations from the body.
- 7. Dehydration.** The sodium loss further aggravates the dehydration.
- 8. Coma.** Dehydration and acidosis contribute to the lethal effect of ketosis. **And may lead to death**

اللهم إني أستودعك ما درست وقرأت وحفظت وفهمت.. فرُدّه لي عند حاجتي إليه

# Midterm exam pointers for focused studying

- Glycogen regulation enzymes and their activation/ inactivation state
- Difference btwn liver and muscle in glycogen utilization and why
- Enzymes that are active/ inactive in phosphorylation/ de phosphorylation state (table)
- Areas of book that I advised you to read (4 questions)