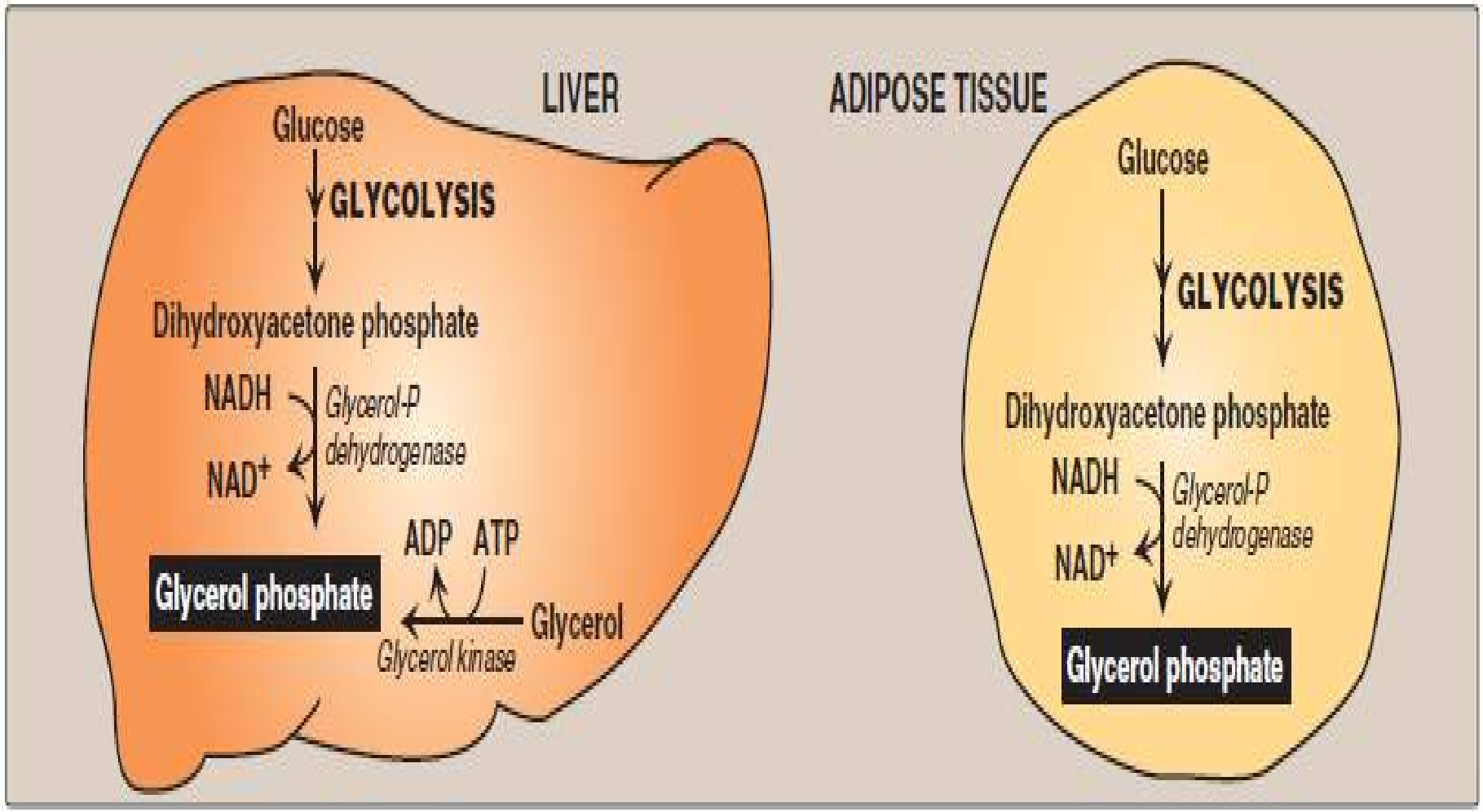
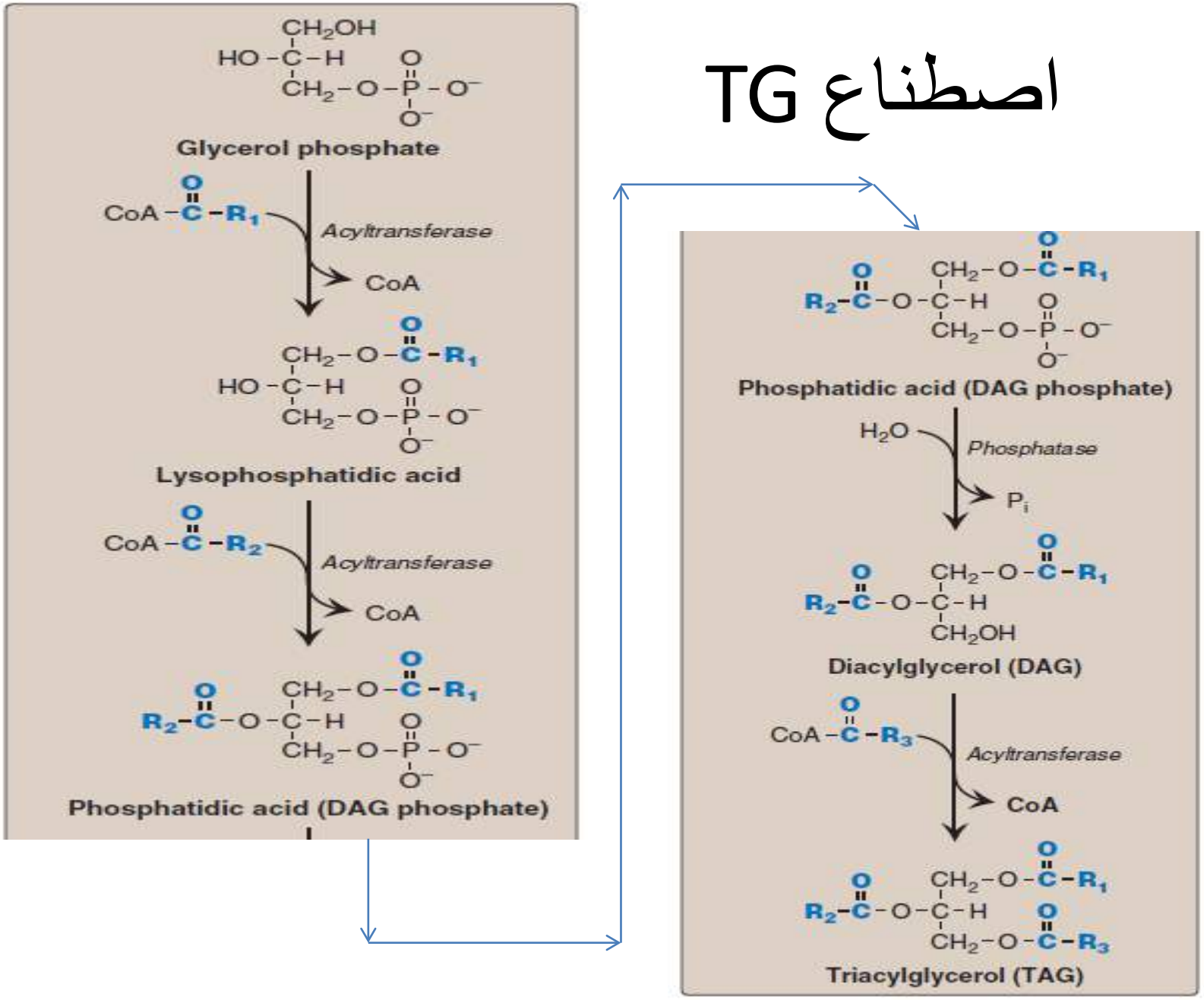
Fatty Acids Oxidation

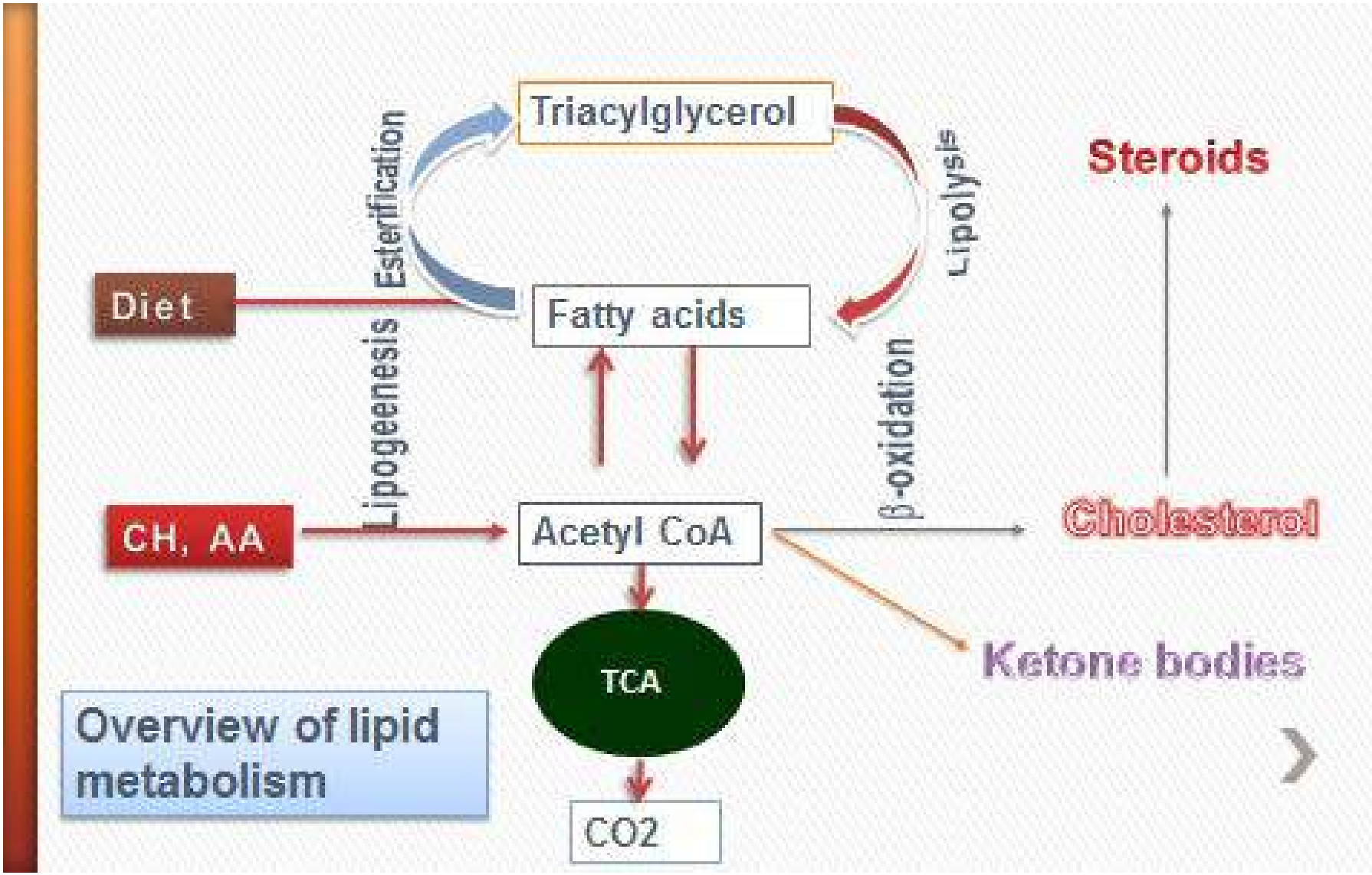
Sources of Glycerol 3- phosphate in liver and adipose tissue



اصطناع TG


Glycerol phosphate
CoA – C – R1
Acyltransferase
CoA
Lysophosphatidic acid
CoA – C – R2
Acyltransferase
CoA
Phosphatidic acid (DAG phosphate)
Phosphatidic acid (DAG phosphate)
H2O
Phosphatase
Pi
Diacylglycerol (DAG)
CoA – C – R3
Acyltransferase
CoA
Triacylglycerol (TAG)

لمحة مختصرة عن استقلاب الليبيدات



نقل الحموض الدسمة الحرة

- تعرف الحموض الدسمة الحرة (FFA) باسم الحموض اللامؤسترة **unesterified (UFA)** or nonesterified (NEFA) fatty acid
- في البلازما ترتبط الحموض الدسمة الحرة FFA مع *الألبومين*
- الحموض الدسمة قصيرة السلسلة تكون أكثر انحلالا بالماء
- الـ (FFA)لايمكن استخدامها كوقود من قبل بعض الأنسجة كالكريات الحمراء والدماغ
- لما كانت عملية الأكسدة تتم على الفحم β، والسلسلة تكسر ما بين ذرتي الفحم α (2)- و β (3)- فإن العملية تعرف باسم **الأكسدة البائية**
- تنقل الـ (FFA) إلى الأنسجة وتدخل الخلايا، ثم تفعل لمشتقاتها الكوأنظيمية، وتؤكسد للحصول على الطاقة

أكسدة الحموض الدسمة

أكسدة الحمض الدسم: هي عملية تحطيم جزيئات الحمض الدهني داخل الميتوكندريا لانتاج **Acetyl-CoA** (الذي يدخل في دورة حمض الستريك) ويتم بالوقت ذاته تقصير سلسلة الـ fatty acyl بكربونين كنتيجة لهذه التفاعلات. وكذلك اعطاء الـ NADH و FADH2، والتي تستخدم لاحقا في سلسلة نقل الالكترون لانتاج الطاقة اللازمة للخلايا.

Fatty acid oxidation:

$$\text{Palmitate} + 7\ NAD^+ + 7\ FAD + 8\ CoA + 7\ H_2O + ATP \rightarrow 8\ \text{acetyl CoA} + 7\ NADH + 7\ FADH_2 + AMP + 2\ P_i + 7\ H^+$$

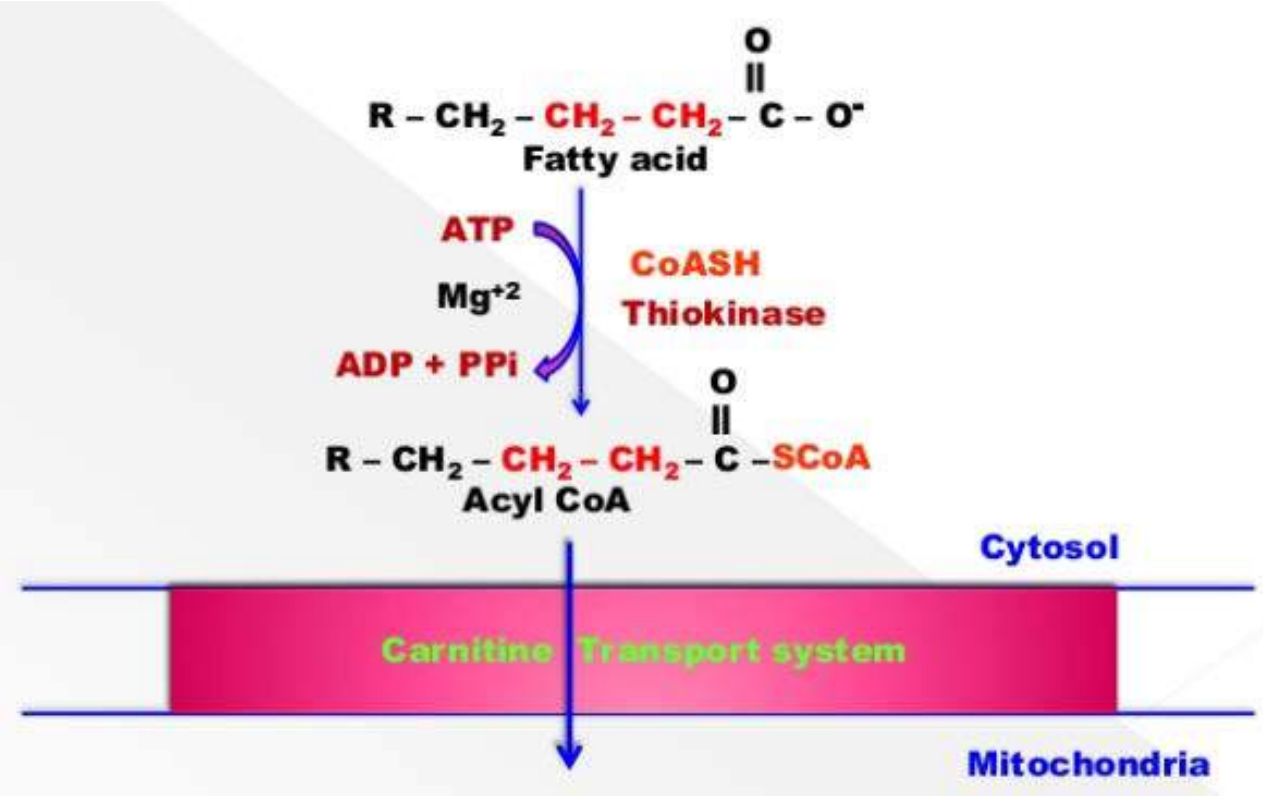
أنماط أكسدة الحموض الدسمة

هناك أربع أنماط أساسية:

- الأكسدة البائية Beta oxidation: وتمثل الالية الأساسية المعتمدة وتتم في مطرق (متن) الميتوكوندريا، حيث تحرر **وحدتي C** عشكل acetyl CoA في الدورة الواحدة
- الأكسدة ألفا Alpha oxidation: وتكون سائدة في الدماغ والكبد، حيث يضيع كربون **وحيد** عشكل Co2 في الدورة
- الأكسدة أوميغا Omega oxidation: وهي أقل أهمية ولكن تصبح عالية الأهمية بحال ظهور *خلل ما في* الأكسدة البائية
- الأكسدة البيروكسيزومية Peroxisomal oxidation :وهي نمط الأكسدة الذي يشذب الحموض الدسمة ذات السلاسل الطويلة جدا

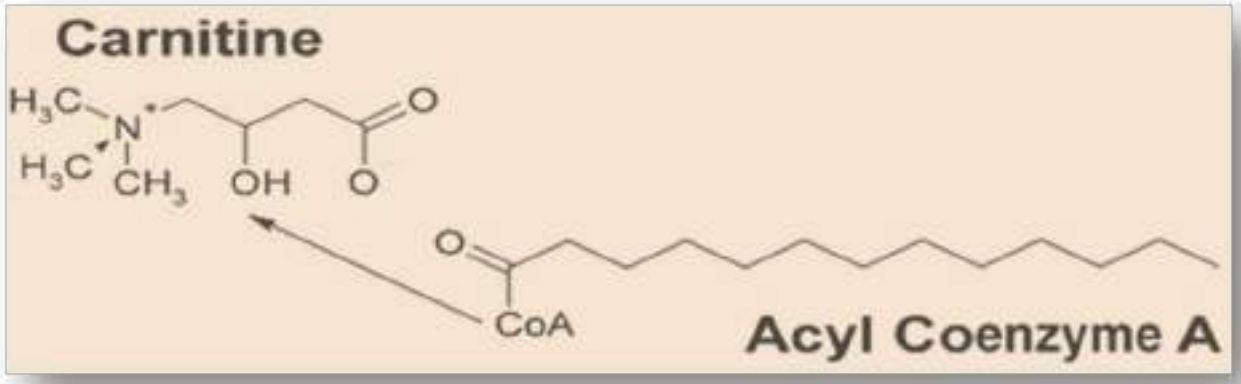
تفعيل الحموض الدسمة

بداية لا بد من قلب الحموض الدسمة لوسائط فعالة قبل أن يتم تدركها. وهي الخطوة الوحيدة في التحطيم الكامل للحموض الدسمة التي تتطلب *طاقة* من ATP. يتم التفعيل على مرحلتين:



نقل الحموض الدسمة إلى متن الميتوكوندريا

- Carnitine is an amino acid derivative that facilitates long-chain fatty acid entry into mitochondria, and delivering substrate for oxidation
- الحموض الدسمة المفعلة طويلة السلسلة تعبر الغلاف من خلال ضمها للكارنيتين الذي يتوافر في العضلات، ويستخلص من الغذاء

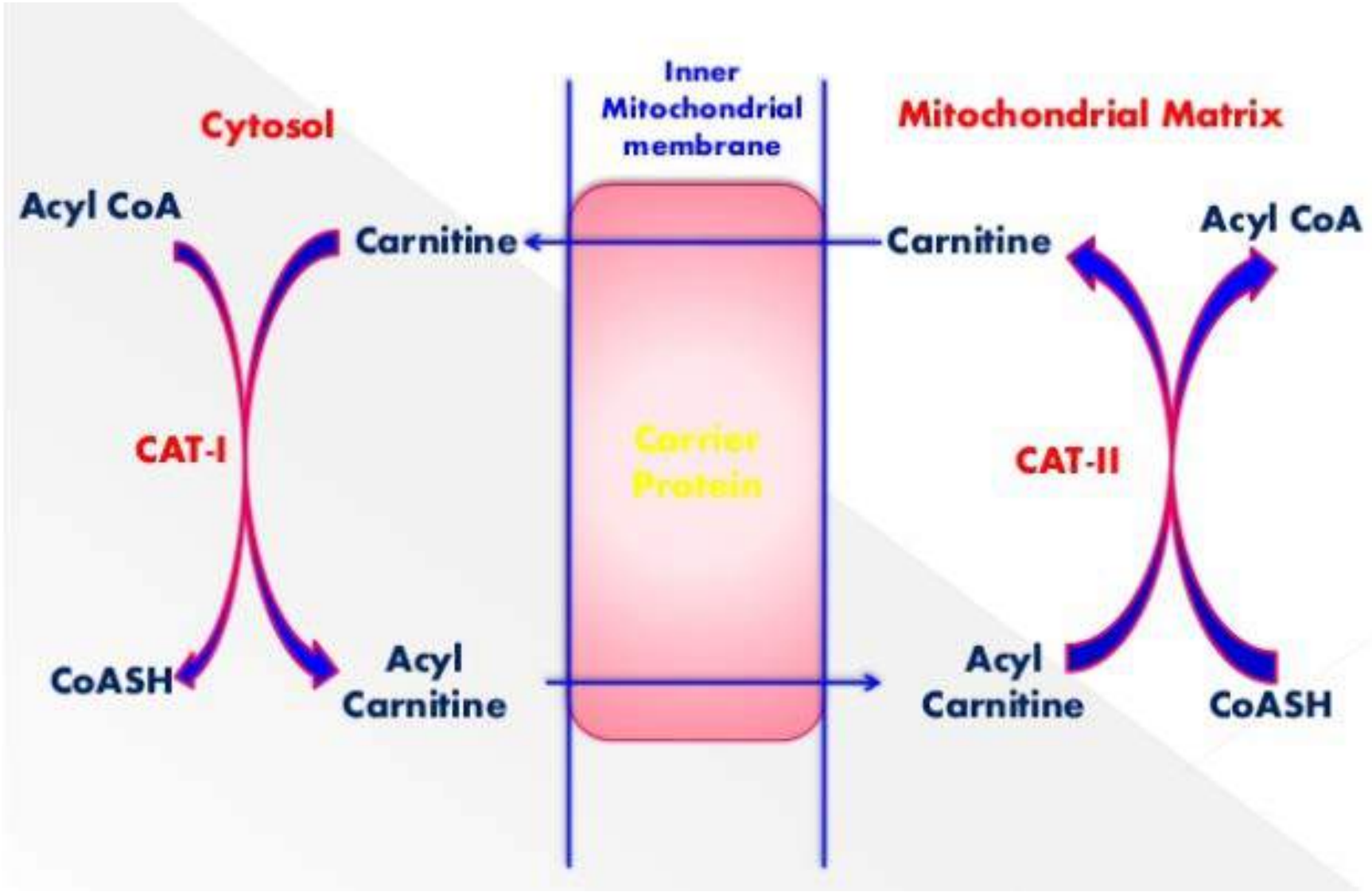


Carnitine (ß-hydroxy-Y-trimethyl ammonium butyrate), (CH3)3N+—CH2—CH(OH)—CH2—COO–,

دور الكارنتين

1. تنقل الزمرة الأسيلية إلى الزمرة الهيدروكسيلية للكارنتين لتشكيل acyl carnitine. يحفز هذا التفاعل بفضل carnitine acyl transferase I
2. يتحرك الأسيل كارنتين بعد ذلك عبر الغلاف الميتوكوندري الداخلي بواسطة translocase
3. تنقل الزمرة الأسيلية مجددا للـ CoA على جهة متن الغلاف يحفز هذا التفاعل بتأثير carnitine acyl transferase II
4. أخيرا، تعيد الـ translocase الكارنتين إلى الجهة السيتوزولية بالتبادل مع أسيل كارنتين وارد

Carnitine Transport System



الأكسدة البائية

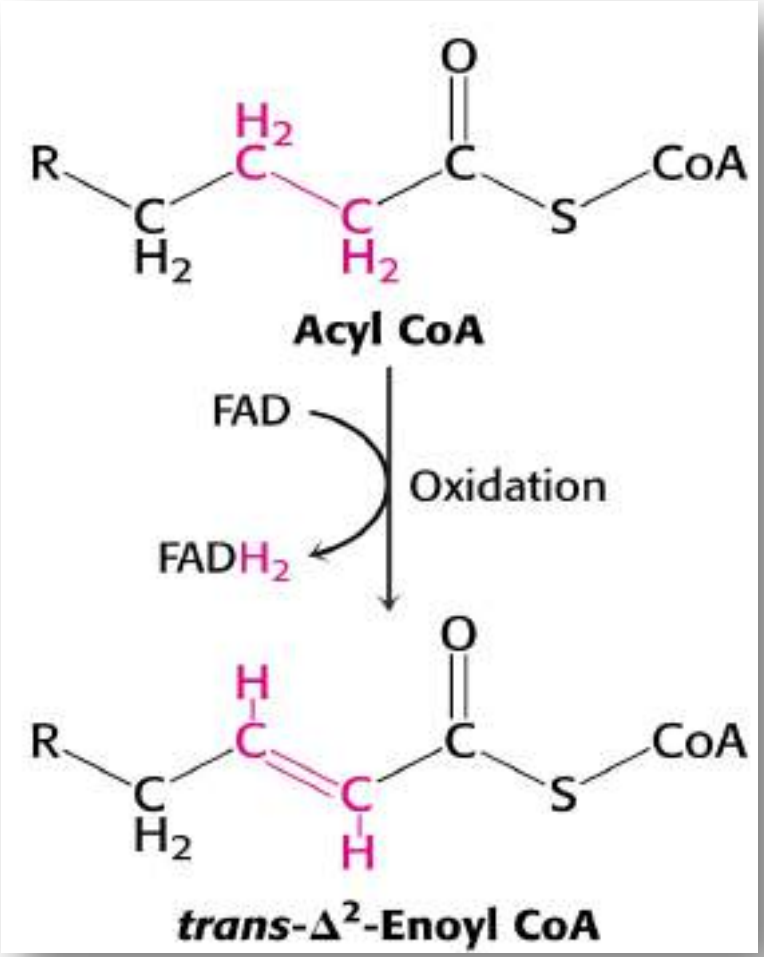
يتم تدرك الـ Acyl CoA بمعاودة تسلسل أربع تفاعلات متكررة:

1. الأكسدة: عبر flavin adenine dinucleotide (FAD)
2. الإماهة
3. الأكسدة: بواسطة NAD+
4. الـ thiolysis بواسطة CoASH

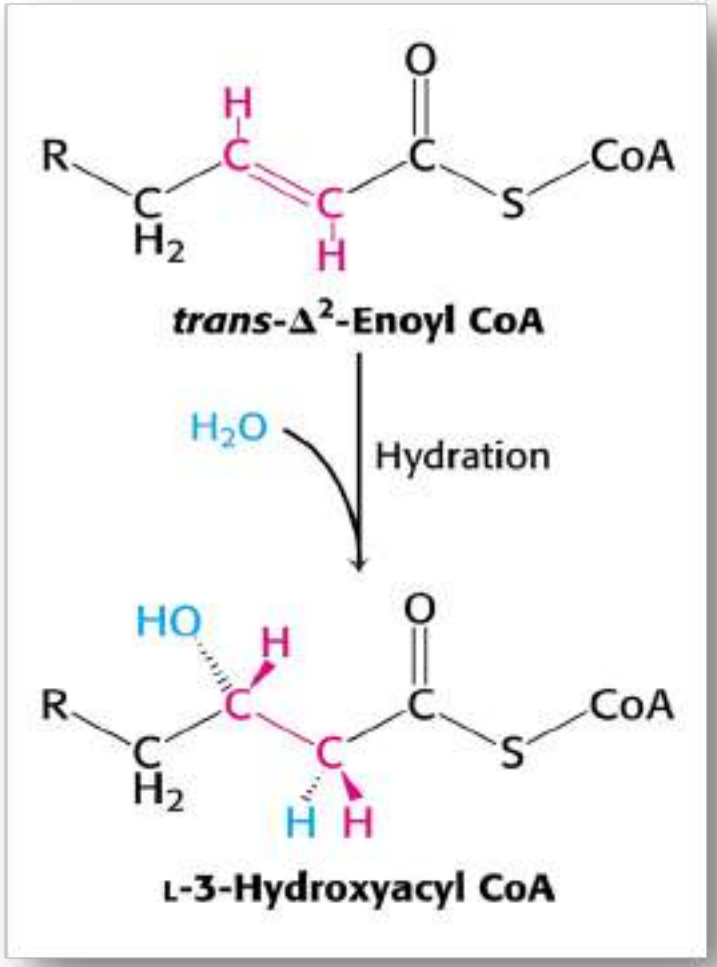
مراحل الأكسدة البائية

- المرحلة الأولى: إزالة الهيدروجين
dehydrogenation

إن المرحلة الأولى تتضمن إزالة ذرتي هيدروجين من ذرتي 2(α)و -3(β) محفزة بفعل acyl-CoA dehydrogenase وبوجود FAD. هذا الأمر يؤدي لتشكيل Δ2-trans-enoyl-CoA إضافة ل FADH2

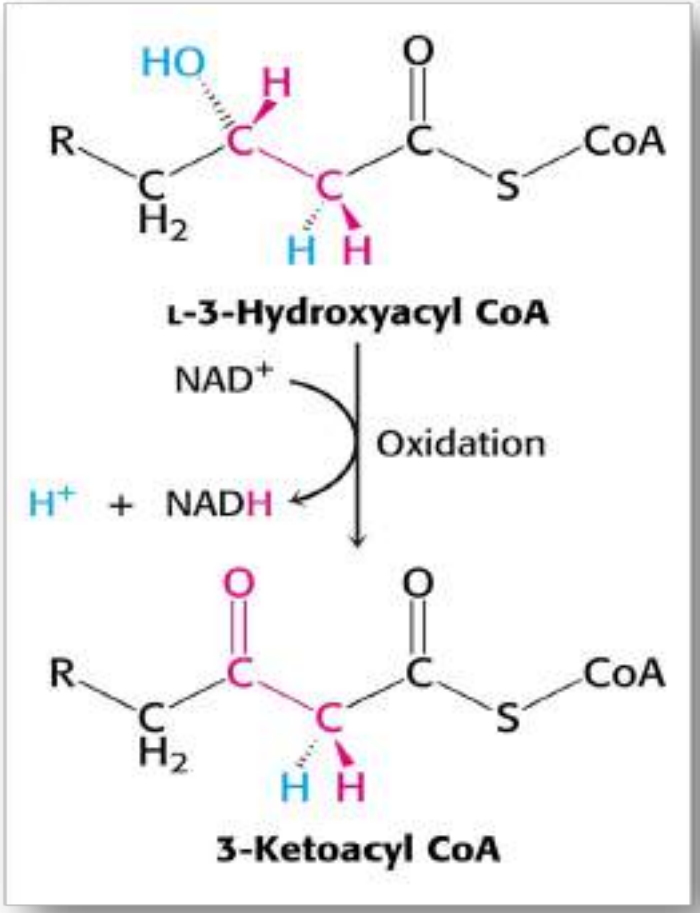


المرحلة الثانية_ الإماهة



يضاف الماء لإشباع الرابط المضاعف ولتشكيل 3hydroxyacyl-CoA الذي يحفز بواسطة Δ2-enoyl-CoA hydratase

الخطوة الثالثة ـ الأكسدة

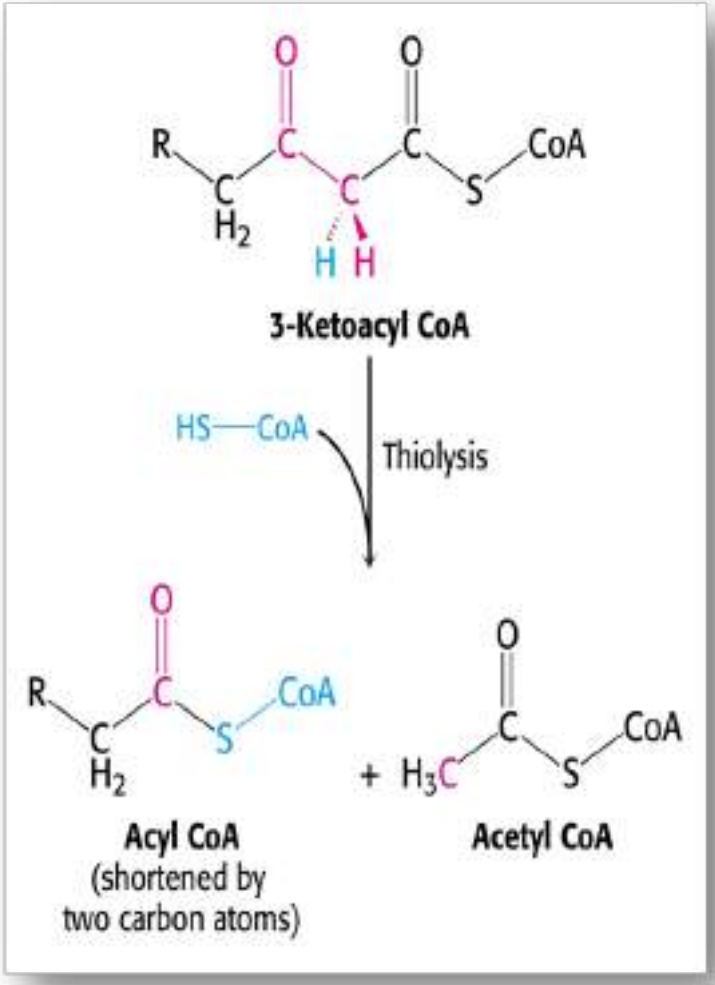


إزالة الهيدروجين

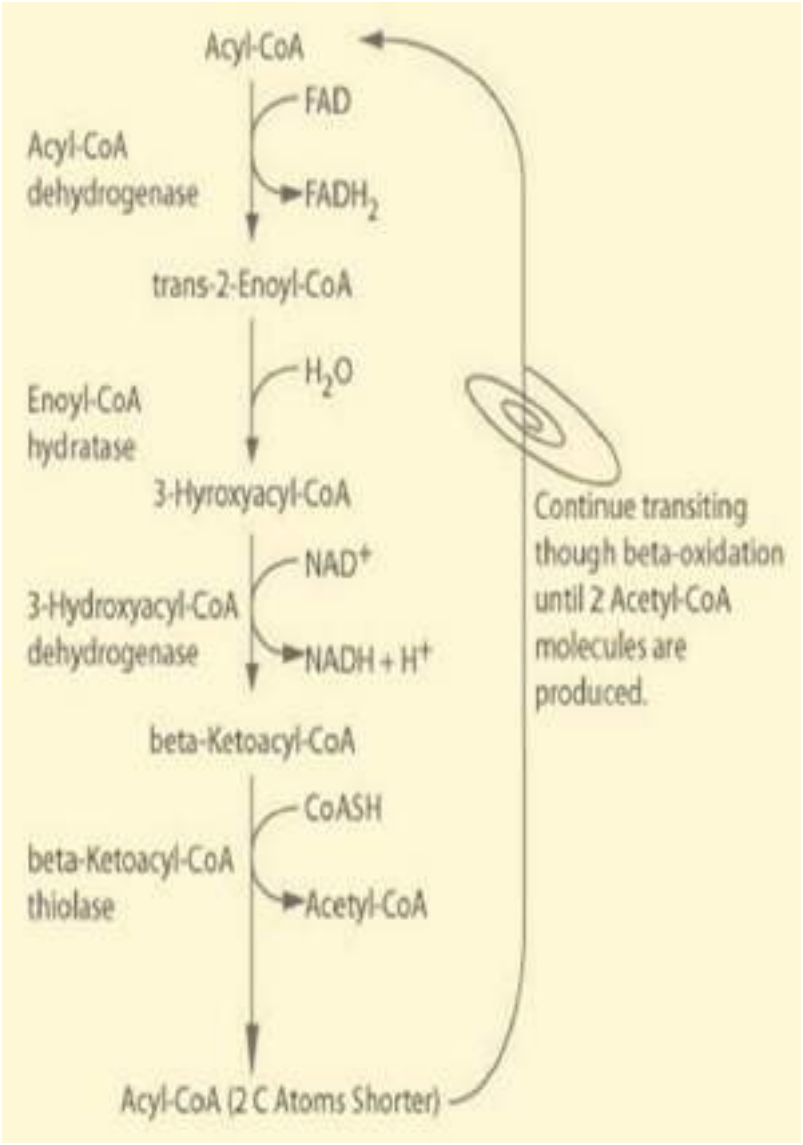
يخضع المشتق 3- acyl hydroxy إلى إزالة هيدروجين لاحقة على الفحم 3 بتحفيز من

3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase

لإعطاء مركب ketoacyl-CoA الموافق في هذه الحالة . وهنا يكون NAD هو المتمم الأنظيمي المسؤول

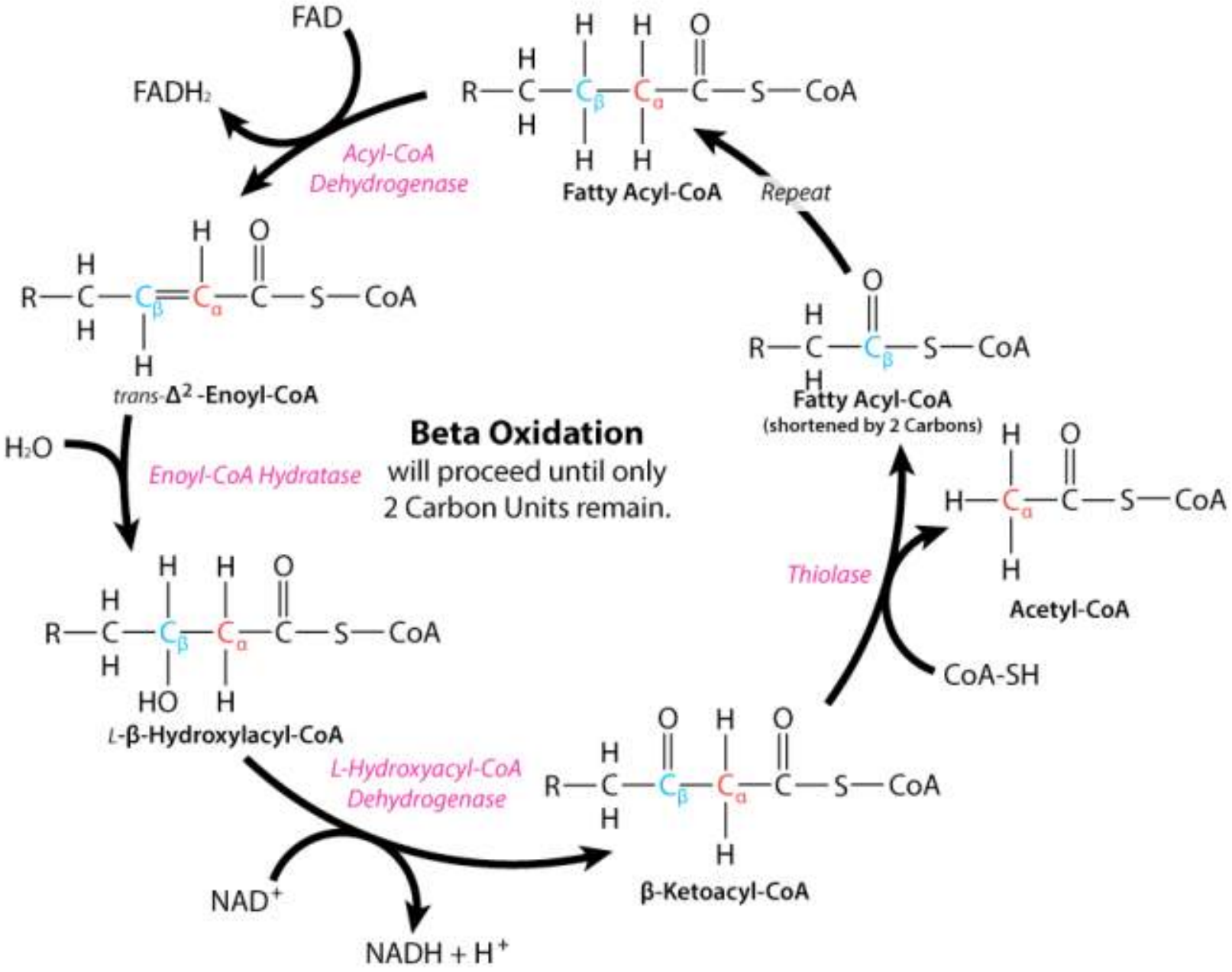


يتم انشطار 3-ketoacyl-CoA في الموقع 3،2 بواسطة الـ thiolase (3-ketoacyl-CoA-thiolase), لتشكيل acetyl-CoA و-acyl CoA جديد أقصر بذرتي فحم من جزيئة الـ acyl-CoA الأصلي

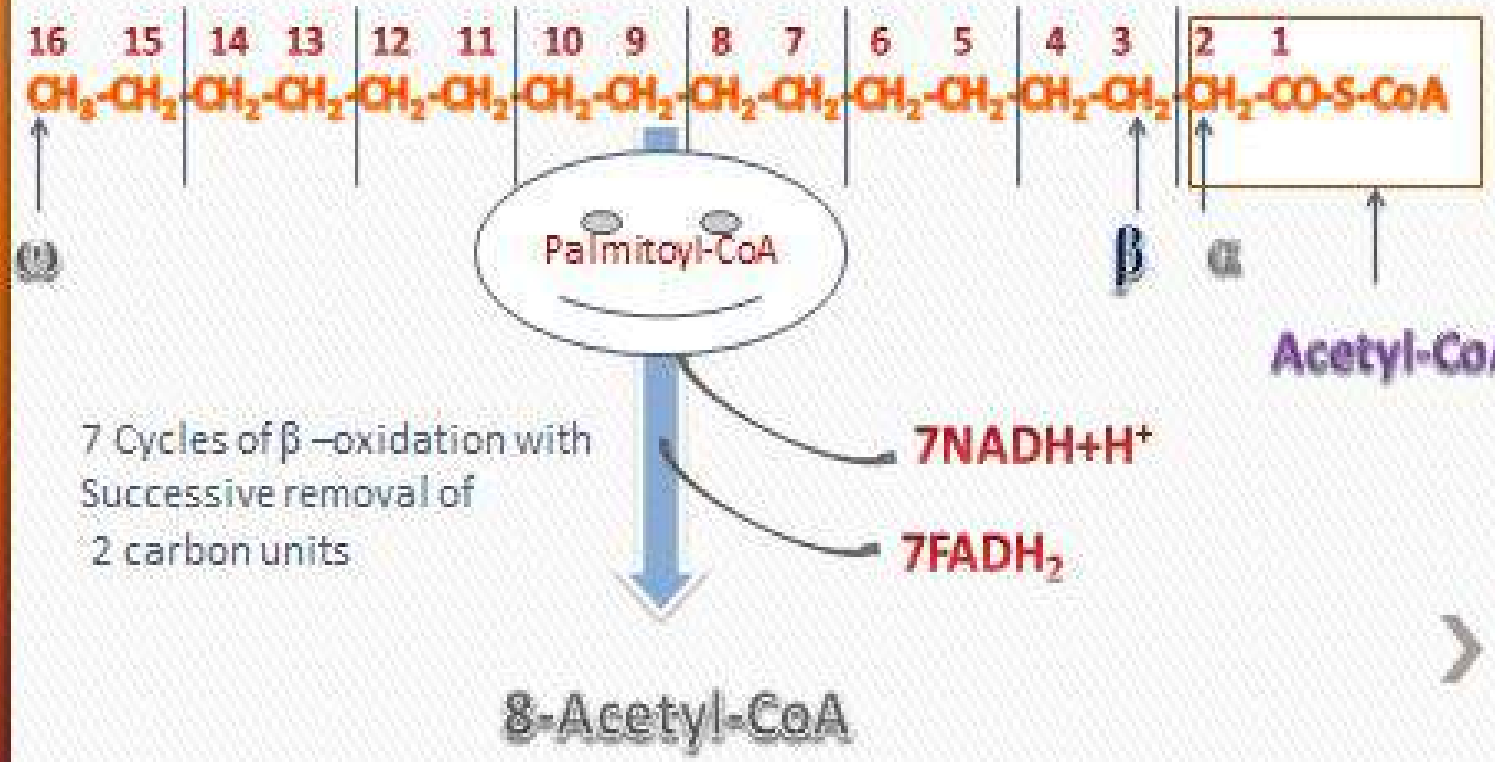


يدخل ال acyl-CoA المتشكل في تفاعل الشطر مجددا في الطريق التأكسدي بالتفاعل الثاني

ولما كان ال acetyl-CoA قابل للتأكسد ل CO2 و ماء عبر دورة حمض الليمون فإن الأكسدة التامة للحموض الدسمة تتحقق بهذا الشكل

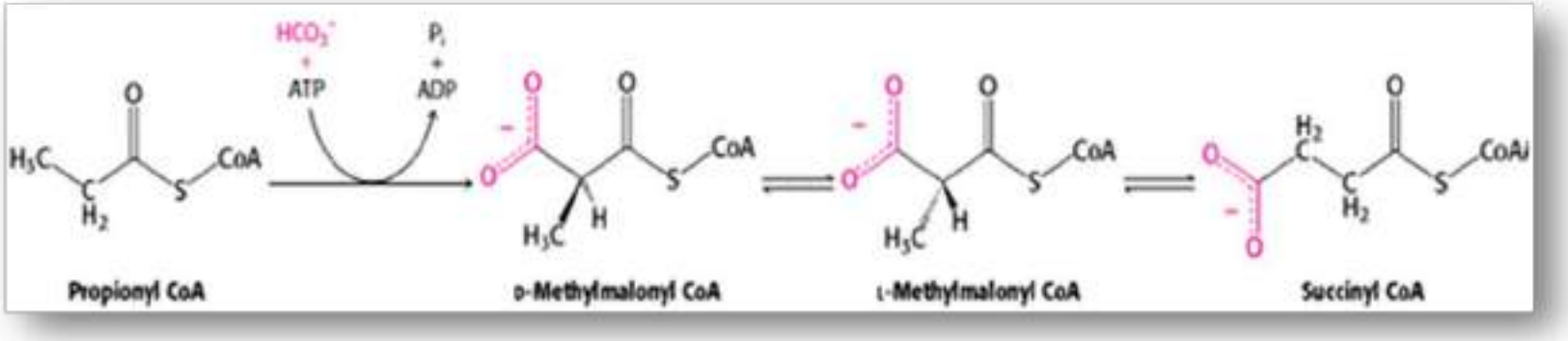

FAD
FADH₂
Acyl-CoA Dehydrogenase
Fatty Acyl-CoA
Repeat
trans-Δ² -Enoyl-CoA
H₂O
Enoyl-CoA Hydratase
Beta Oxidation
will proceed until only
2 Carbon Units remain.
Fatty Acyl-CoA
(shortened by 2 Carbons)
Thiolase
Acetyl-CoA
CoA-SH
L-β-Hydroxylacyl-CoA
L-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase
NAD⁺
NADH + H⁺
β-Ketoacyl-CoA

Overall process of β-oxidation



الأكسدة البائية لسلاسل الحموض الدسمة المفردة

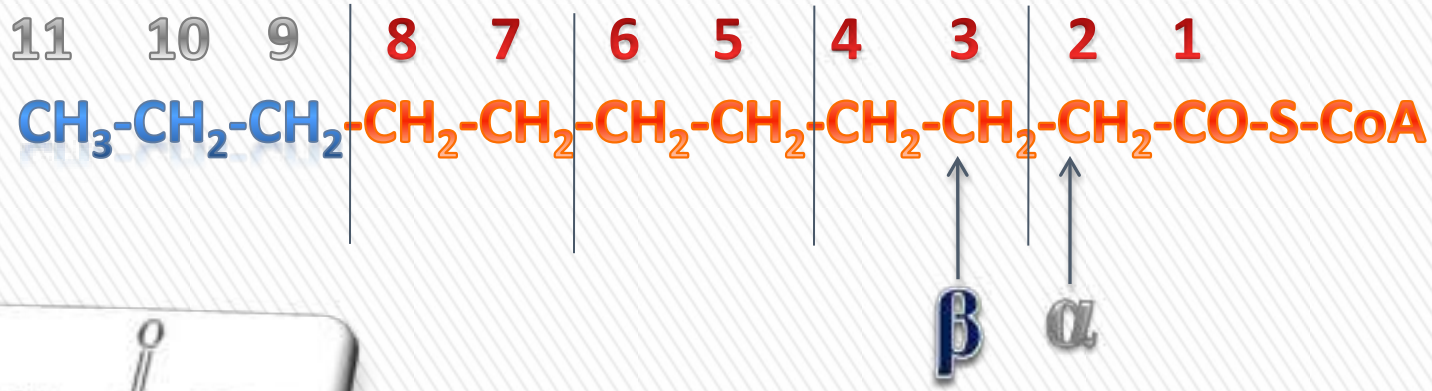
تتم أكسدة الحموض الدسمة ذات العدد المفرد لذرات الكربون بواسطة الأكسدة البائية معطية acetyl-CoA، إلى أن تتبقى ثمالة ذات 3 ذرات كربون (propionyl-CoA). ينقلب هذا المركب إلى Succinyl-CoA ، أحد مكونات دورة حمض الليمون

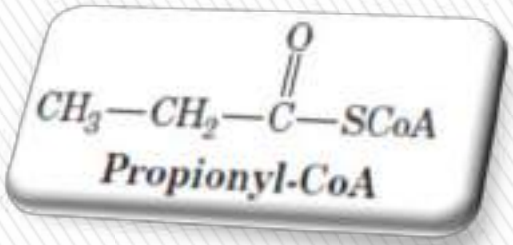


لايمكن لل Acetyl CoA أن ينقلب إلى بيروفات أو اوكزالواسيتات لدى الحيوانات

Oxidized by β–oxidation in the same way as that of even number, except the **propionyl-CoA and acetyl-CoA** are the end products

β-OXIDATION OF ODD CHAIN FATTY ACIDS



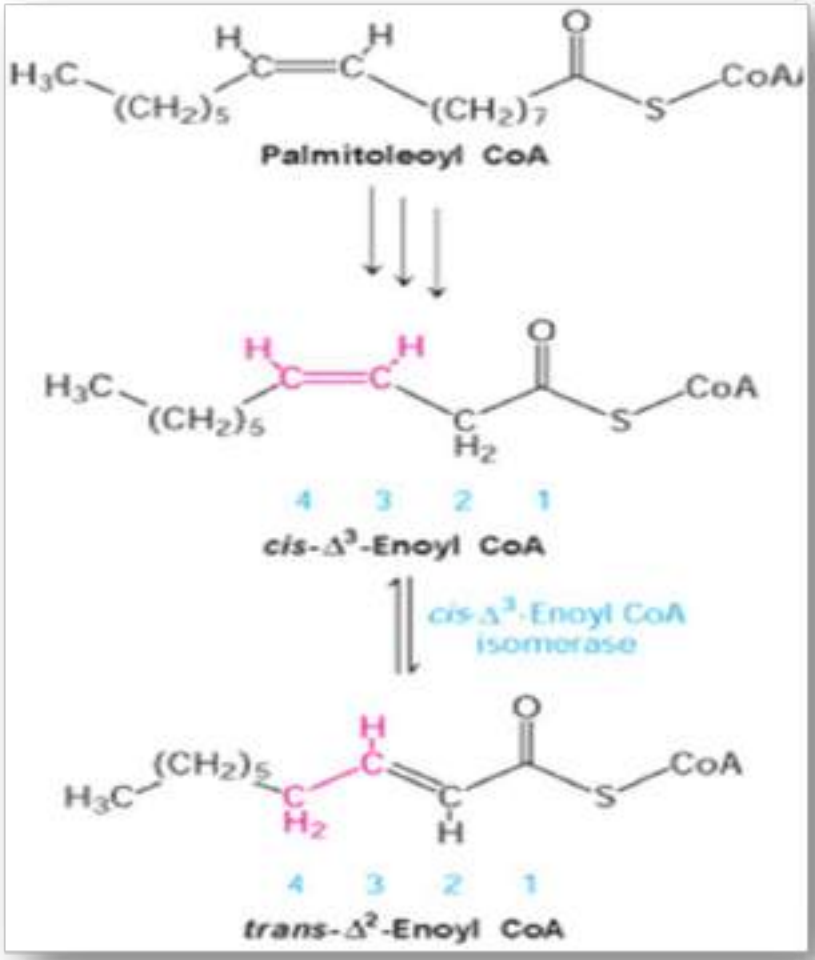


β-OXIDATION OF ODD CHAIN FATTY ACIDS

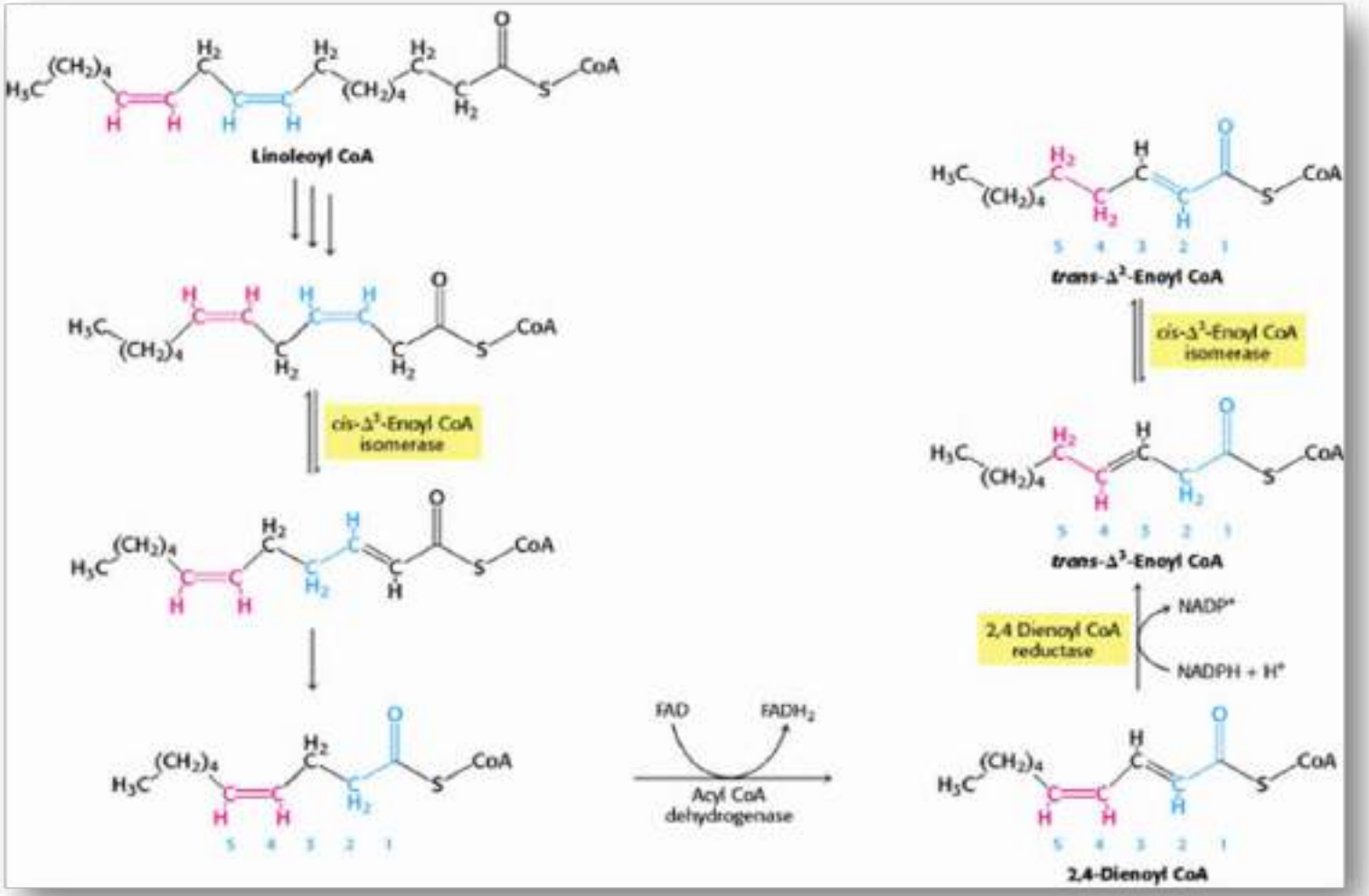
الأكسدة البائية للحموض الدسمة اللامشبعة

- تتشابه معظم تفاعلات أكسدة الحموض الدسمة الغير مشبعة مع ماهي عليه بالنسبة للحموض المشبعة ، باستثناء الحاجة لأنظيمين إضافيين هما: الايزوميراز والريدوكتاز اللازمان لتحطيم عدد كبير من الحموض اللامشبعة
- الطاقة الناتجة عند أكسدة الحموض اللامشبعة تكون *أدنى* نظرا لأنها أقل ارجاعا
- بالنسبة للروابط المضاعفة هناك نقص لتشكل 2ATP نظرا لأن الخطوة الأولى من إزالة الهيدروجين اللازمة لإدخال رابط مضاعف تكون غير ضرورية لأن الرابط المضاعف موجود أصلا

- يخضع ال Palmitoleoyl Co A لثلاث دورات من التحطيم، تتم بنفس الأنظيمات كما هو عليه الحال في أكسدة الحموض الدسمة المشبعة
- تقوم isomerase بقلب الرابط المضاعف فـcis- Δ 3-enoyl CoA إلى trans- Δ 2 double bond
- التفاعلات اللاحقة هي تلك الخاصة بأكسدة الحموض المشبعة ، حيث يكون ال trans- Δ 2-enoyl CoA كركيزة نظامية



الأكسدة البائية للحموض الدسمة اللامشبعة المتعددة

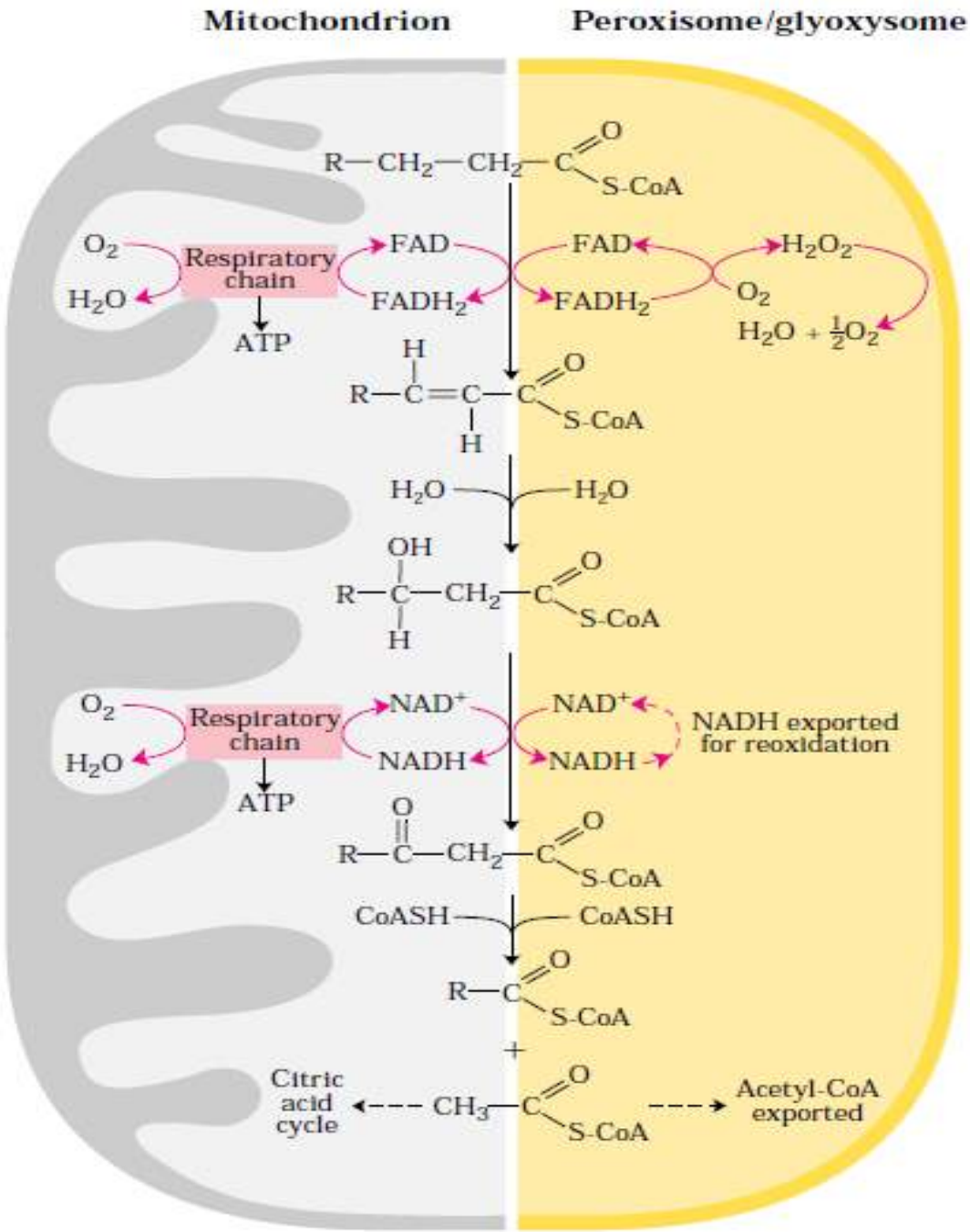


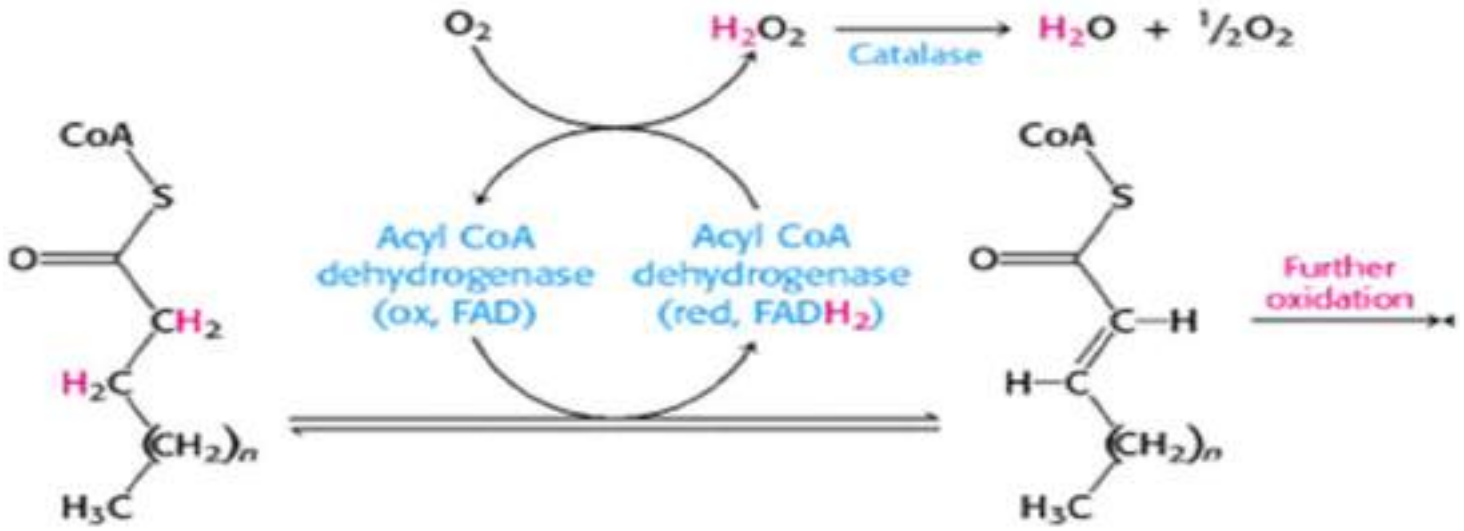
- هناك مجموعة مختلفة من الأنظيمات اللازمة لأكسدة Linoleic acid0ذو ال 18ذرة كربون والذي يعتبر كحمض دسم متعدد اللااشباع مع روابط مضاعفة cis-Δ 9 and cis-Δ12
- الرابط المضاعف cis- Δ 3 المتشكل عقب 3 دورات من الأكسدة البائية ينقلب إلى trans- Δ 2 بواسطة الايزوميراز
- ال acyl CoA المتشكل بدورة أخرى من الأكسدة البائية يحوي على رابط مضاعف cis- Δ 4، إزالة الهيدروجين هنا تعطي 2,4-dienoyl intermediate

تقوم ال 2,4-dienoyl CoA reductase باستخدام NADPH لإرجاع 2,4-dienoyl intermediate to trans-D 3-enoyl CoA . أخيرا تقوم الايزوميراز بتحويل trans- Δ 3-enoyl CoA إلى trans- Δ 2-enoyl CoA

الأكسدة البيروكسيزومية للحموض الدسمة ذات السلسلة الطويلة جدا

- في البيروكسيزومات peroxisomes، تقوم الفلافوبروتين ديهيدروجيناز بنقل الالكترونات لل O2 لإعطاء H2O2 وذلك عوضا عن التقاط الالكترونات عالية الطاقة ك FADH2 كما يحدث في الأكسدة البائية في المتقدرات
- الكاتالاز ضرورية لقلب بيروكسيد الهيدروجين الناتج في التفاعل البدئي لماء واوكسجين
- الخطوات اللاحقة تكون مطابقة لحالة النظراء الميتوكوندرية


Mitochondrion
Peroxisome/glyoxysome
R—CH2—CH2—C(=O)—S-CoA
O2
H2O
Respiratory chain
ATP
FAD
FADH2
FAD
FADH2
H2O2
O2
H2O + ½O2
R—C(H)=C(H)—C(=O)—S-CoA
H2O
H2O
R—C(OH)(H)—CH2—C(=O)—S-CoA
O2
H2O
Respiratory chain
ATP
NAD+
NADH
NAD+
NADH
NADH exported for reoxidation
R—C(=O)—CH2—C(=O)—S-CoA
CoASH
CoASH
R—C(=O)—S-CoA
+
Citric acid cycle
CH3—C(=O)—S-CoA
Acetyl-CoA exported



هذه النوعية الخاصة بالأنظيمات البيروكسيزومية تكون ملائمة للحموض الدسمة طويلة السلسلة. وبذلك فإن دورها هو تقصير طول السلسلة لدرجة يمكن معها متابعة الأكسدة البائية في المتقدرات

أهمية الأكسدة البيروكسيزومية

- إن تفاعلات الأكسدة البيروكسيزومية تتضمن تقصير سلاسل الحموض الدسمة عالية الطول , الحموض الدي كربوكسيلية، قلب الكولسترول إلى حموض صفراوية وكذلك تشكيل ليبيدات ايترية
- إن الغياب الخلقي للبيروكسيزومات الوظيفية كعيب وراثي يسبب متلازمة زيلفيغر

الطرق الأقل اهمية لأكسدة الحموض الدسمة

- 1- α- Oxidation: وتحدث في الموقع C-2 عوضا عن الموقع C-3 كما هو عليه الحال في عمليات الأكسدة البائية
- 2- ω- Oxidation: وهنا تحدث الأكسدة عند النهاية الميتلية لجزيئة الحمض الدسم
- 3- الأكسدة البيرزكسيزومية: وتحدث بهدف تقصير سلاسل الحموض الدسمة ذات السلاسل عالية الطول

الأكسدة ألفا للحموض الدسمة

- وهي تحدث في ميكروزومات الدماغ والكبد
- تتميز بأنها عملية هوائية بحتة
- لا ضرورة فيها لتفعيل سابق للحمض الدسم
- تتضمن هذه العملية هدركسلة الألفا كربون بهيدروكسيلاز ألفا نوعية تحتاج ل Fe++ and vitamin C كعوامل متممة لإعطاء CO2 **and** odd chain fatty acid Pristanic acid والذي يمكن أكسدته لاحقا عن طريق الأكسدة البائية
- وهي أكسدة مناسبة تماما لحمض ال phytanic Ac. (ح د متفرع ومكون هام من مكونات دسم الحليب والدسم الحيوانية)

الأكسدة اوميغا ω

- وهي قليلة الأهمية مقارنة بالأكسدة البائية ولكنها توفر بديلا لها في حال تعذرها
- تحدث في *الميكروزومات* (في الشبكة البطانية الداخلية لأنسجة متعددة)
- تحدث كعملية أكسدة تطال ذرة الكربون اوميغا (الفحم الأكثر بعدا عن الزمرة الكاربوكسيلية للحمض الدسم)
- هي شائعة أكثر في حال الحموض الدسمة متوسطة طول السلسلة (10-12 فحم)

خلل أكسدة الحموض الدسمة

إن خلل أكسدة الحموض الدسمة يؤدي لأمراض غالبا ماتترافق مع نقص السكر hypoglycemia . نماذج الاضطرابات:

1- عوز الكارنتين

2- داء الاقياء Jamaican vomiting sickness

3- Refsum’s disease

4- Zelleger’s syndrome

- عوز الكارنتين: ويظهر غالبا لدى حديثي الولادة وخاصة لدى ال preterm infants

المظاهر السريرية: تشنجات عضلية وضعف عضلي

- Jamaican vomiting sickness

وهو يحدث نتيجة تناول فاكهة استوائية غير ناضجة تحوي على مادة سامة تثبط acyl-CoA dehydrogenases الخاص بالسلاسل القصيرة والمتوسطة مما يؤدي لتثبيط عملية الأكسدة البائية وإحداث نقص السكر

- Refsum's disease: وهو اضطراب عصبي نادر يحدث نتيجة تراكم ال phytanic acid في البلازما والأنسجة بسبب غياب فعالية انظيم Phytanic acid oxidase الذي يحفز المرحلة الأولى من مراحل الأكسدة ألفا لهذا الحمض
- متلازمة Zellweger وتشاهد لدى أشخاص يعانون من غياب وراثي نادر للبيروكسيزومات في جميع الأنسجة حيث تشاهد مستويات شاذة من حموض دسمة طويلة السلسة جدا VLCFA

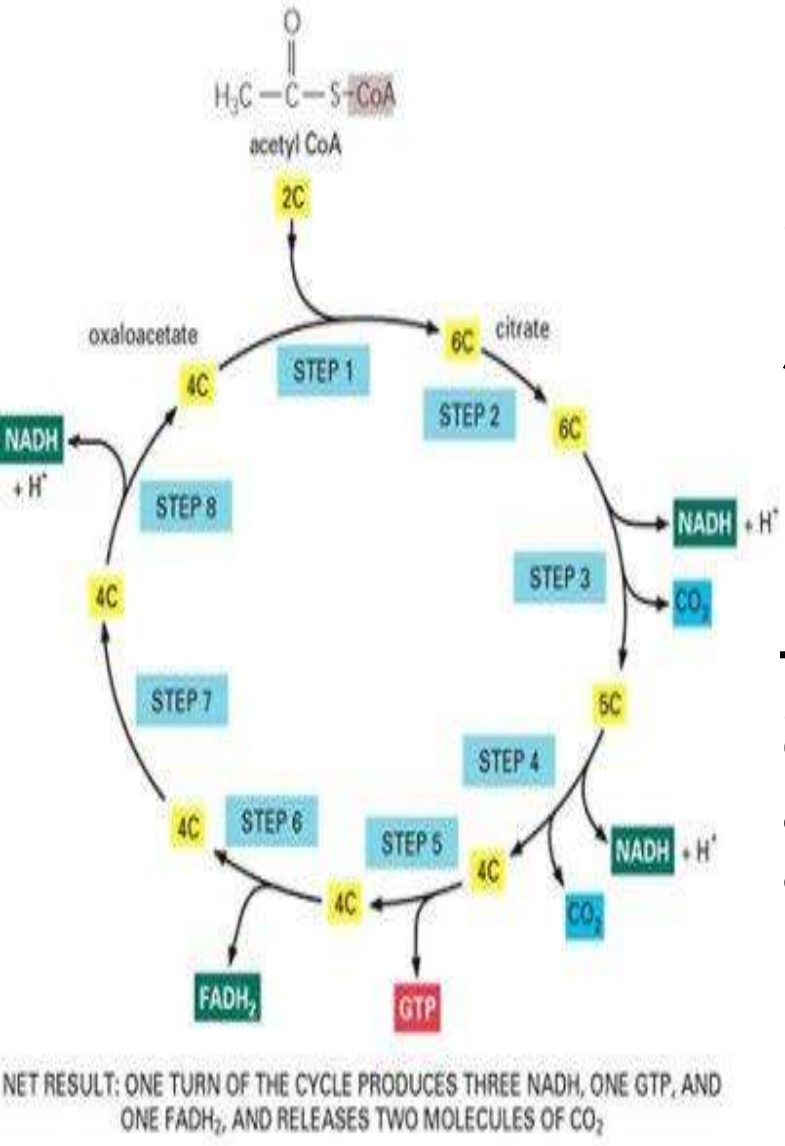
الأجسام الكيتونية Ketone Bodies

تملك متقدرات الكبد القدرة على تحويل acetyl CoA الناتج عن أكسدة الحمض الدسم لأجسام كيتونية

تضم الأجسام الكيتونية المركبات التالية:

- Acetoacetate
- 3-hydroxybutyrate (also called β-hydroxybutyrat)
- Acetone

ال ketoacidosis يظهر عندما يكون معدل اصطناع الأجسام الكيتونية أعلى من معدل استخدامها، كما هو عليه الحال في النمط الأول من الداء السكري اللامضبوط



NET RESULT: ONE TURN OF THE CYCLE PRODUCES THREE NADH, ONE GTP, AND ONE $FADH_2$, AND RELEASES TWO MOLECULES OF CO_2

عندما يحرم الجسم من الطعام لفترات طويلة (مجاعة، صيام..), تستنفذ مدخرات الغليكوجين بسرعة، ثم يبدأ الجسم باستقلاب مدخراته من الدسم والبروتينات.

إن دخول ال acetyl CoA إلى دورة حمض الليمون يعتمد على توفر oxaloacetic acidلتشكيل citric Ac.

بحال المجاعة أو السكري اللامضبوط يستخدم ال oxaloacetic acid لاصطناع الغلوكوز وبالتالي فهو لايتوافر للاستخدام مع الاستيل كو. وتحت هذه الظروف يحول ال acetyl CoA من حلقة حمض الليمون إلى تشكيل acetoacetic Ac. and 3-hydroxybutanoic acid

Ketone Bodies