Metabolism of Ketone Bodies

أيض الأجسام الكيتونية

Lecturer: M.Sc Hanadi Tahseen

What is Ketogenesis?

ما هو تكوين الأجسام الكيتونية؟

When the level of acetyl-CoA from β-oxidation exceeds the requirement for the citric acid cycle, it is converted into ketone bodies.

عندما يزداد مستوى Acetyl-CoA الناتج من أكسدة الأحماض الدهنية أكثر من الكمية المطلوبة لدورة حمض الستريك، فإنه يتحول إلى أجسام كيتونية.

Site: Mitochondria of liver cells.

الموقع :داخل الميتوكوندريا في خلايا الكبد.

Interactive Question 1

أين بالضبط داخل خلايا الكبد يتم تصنيع الأجسام الكيتونية؟

Where exactly inside liver cells are ketone bodies synthesized?

CORRECT ANSWER | الجواب الصحيح

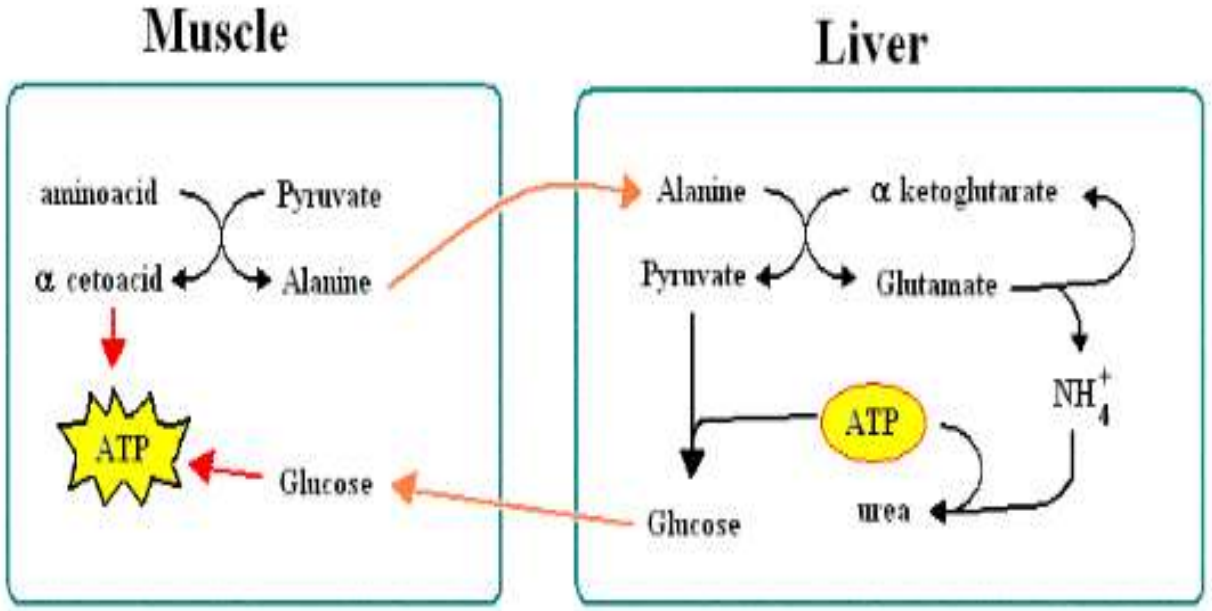
Liver Mitochondria | ميتوكوندريا الكبد

Great job! Let's explore the compounds.

عمل رائع !لنستكشف المركبات الآن.

The Three Ketone Bodies

المركبات الكيتونية الثلاثة



1. Acetoacetate

١. الأسيتوأسيتات (Acetoacetate)

2. β-Hydroxybutyrate

٢. بيتا-هيدروكسي بيوتيريت (β-Hydroxybutyrate)

3. Acetone

٣. الأسيتون (Acetone)

Interactive Question 2

ما هي أسماء المركبات الثلاثة التي نطلق عليها "الأجسام الكيتونية"؟

What are the names of the three compounds known as ketone bodies?

1. Acetoacetate

١. أسيتوأسيتات

2. β-Hydroxybutyrate

٢. بيتا هيدروكسي بيوتيريت

3. Acetone

٣. أسيتون

AMAZING! | مذهل

Conditions for Synthesis

ظروف تصنيع الأجسام الكيتونية

Ketogenesis occurs mainly during:

يحدث تصنيع الأجسام الكيتونية بشكل رئيسي أثناء:

- Severe starvation (الجوع الشديد).
- Uncontrolled diabetes mellitus (السكري غير المسيطر عليه).

The body depends on stored triacylglycerols for energy.

Interactive Question 3

في أي حالتين مرضيتين أو فسيولوجيتين يزداد إنتاج الكيتونات بشكل كبير؟

In which two clinical or physiological states does ketone production increase significantly?

Diabetes

مرض السكري

Starvation

الجوع الشديد

Synthesis Step 1: Condensation

خطوات التصنيع ١ :التكاثف

Two molecules of acetyl-CoA condense to form acetoacetyl-CoA.

تتكاثف جزيئتان من Acetyl-CoA لتكوين Acetoacetyl-CoA.

```
2 Acetyl-CoA → Acetoacetyl-CoA
```

Catalyzed by the enzyme: Thiolase.

يتم تحفيز هذا التفاعل بواسطة إنزيم Thiolase :

Step 2: HMG-CoA Formation

الخطوة ٢ :تكوين HMG-CoA

A third acetyl-CoA combines with acetoacetyl-CoA to form HMG-CoA.

يتفاعل جزيء ثالث من Acetyl-CoA مع Acetoacetyl-CoA لتكوين مركب HMG-CoA.

Acetoacetyl-CoA + Acetyl-CoA → HMG-CoA

The Rate-Limiting Step

الخطوة المحددة للسرعة

Enzyme: HMG-CoA Synthase

يُعد هذا الإنزيم هو المحرك الرئيسي والمحدد لسرعة التفاعل.

Cytosol → Cholesterol synthesis.

السيتوسول ← تصنيع الكوليسترول.

Mitochondria → Ketone body formation.

الميتوكوندريا ← تكوين الأجسام الكيتونية.

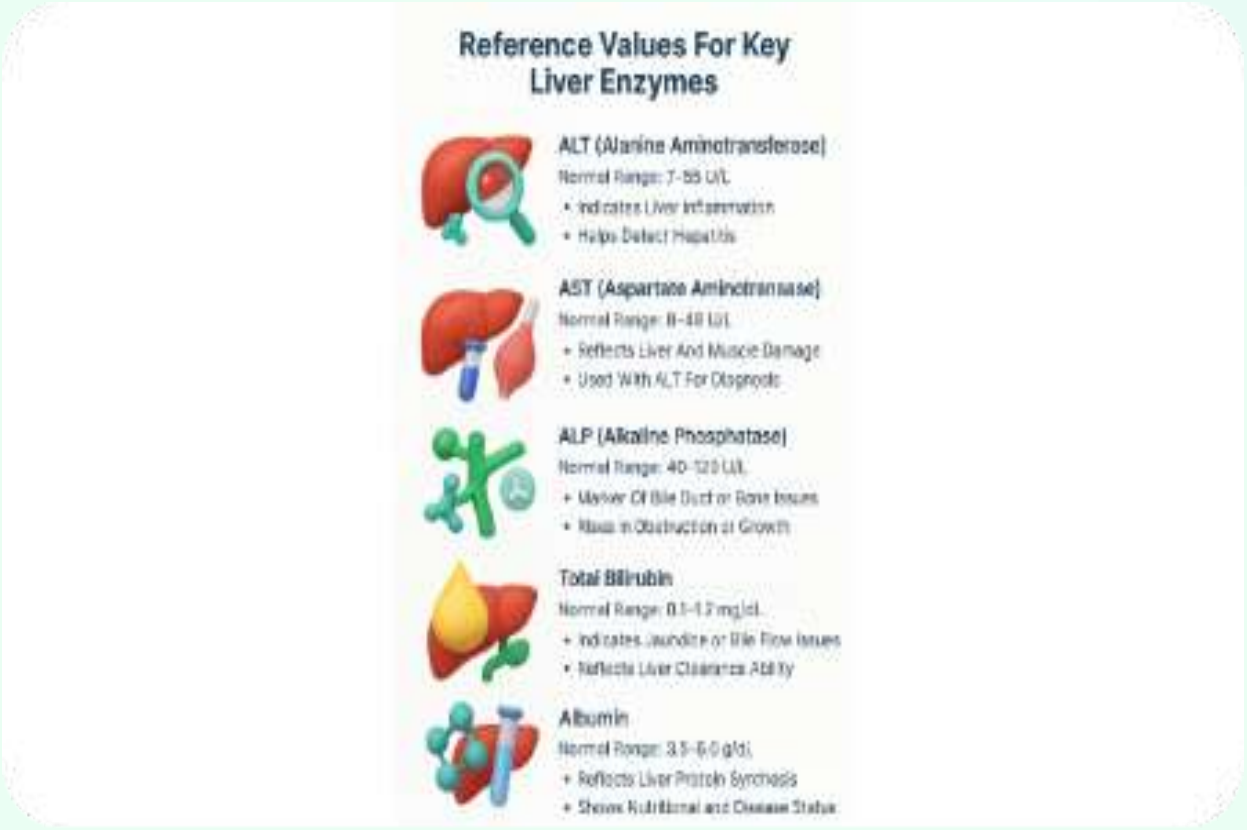
Interactive Question 4

ما هو اسم الإنزيم الذي يعتبر "الخطوة المحددة للسرعة "في تصنيع الكيتونات؟

What is the name of the enzyme that acts as the "rate-limiting step" in ketogenesis?

HMG-CoA Synthase

HMG-CoA synthase إنزيم



Step 3: Cleavage (HMG-CoA Lyase)

الخطوة ٣ :التكسير

HMG-CoA is cleaved by HMG-CoA lyase to produce acetoacetate.

يتم تكسير HMG-CoA بواسطة إنزيم HMG-CoA lyase لتكوين Acetoacetate.

HMG-CoA → Acetoacetate + Acetyl-CoA

Acetone Formation

تكوين الأسيتون

When concentration is high, Acetoacetate undergoes spontaneous decarboxylation to form Acetone.

عندما يزداد تركيز Acetoacetateبشكل كبير، فإنه يخضع لتفاعل نزع الكربوكسيل التلقائي مكوناً Acetone.

Clinical Note: The smell of acetone can be detected in the breath of diabetic patients.

ملاحظة سريرية :يمكن ملاحظة رائحة الأسيتون)رائحة الفواكه (في نَفَس مرضى السكري.

β-Hydroxybutyrate Formation

هيدروكسي بيوتيريت-تكوين بيتا

Acetoacetate can be converted to β-hydroxybutyrate by a dehydrogenase enzyme.

يمكن أن يتحول Acetoacetate إلى β-Hydroxybutyrate بواسطة إنزيم Dehydrogenase في تفاعل عكسي.

$$\text{Acetoacetate} + \text{NADH} \leftrightharpoons \beta\text{-Hydroxybutyrate} + \text{NAD+}$$

Interactive Question 5

لماذا نشم رائحة تشبه "الفواكه "في نَفَس مرضى السكري؟

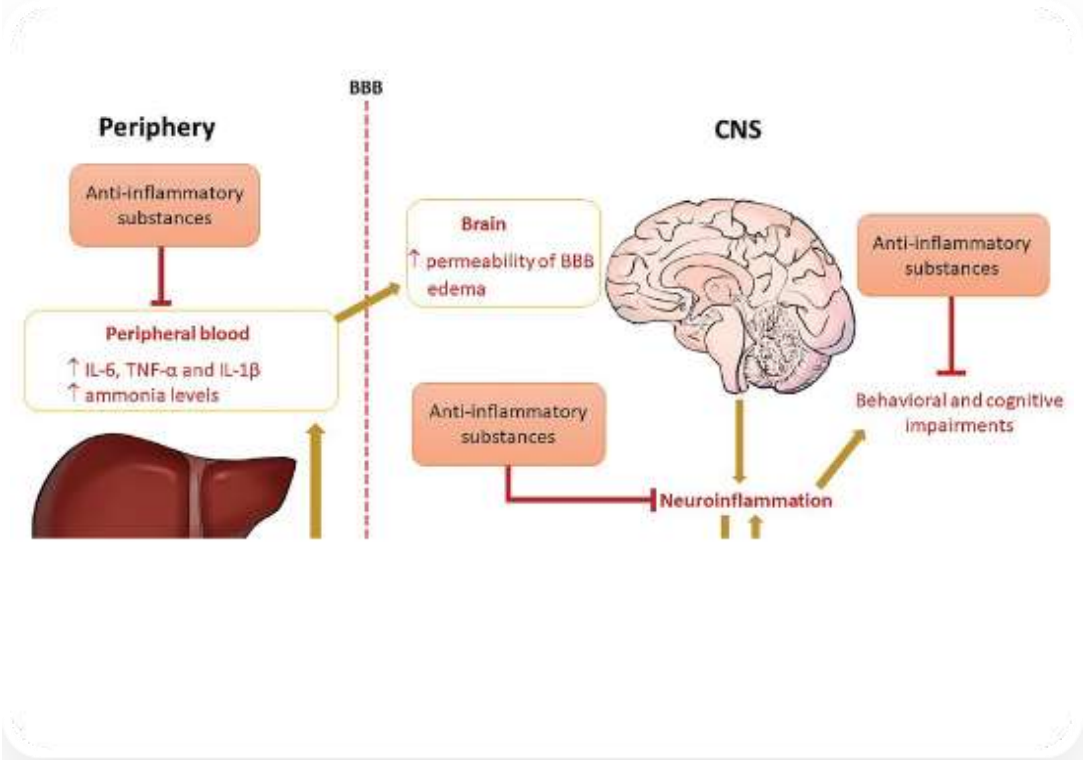
Why do we smell a "fruity" odor in the breath of diabetic patients?

Spontaneous production of Acetone

بسبب التكوين التلقائي لغاز الأسيتون

Utilization of Ketone Bodies

استخدام الأجسام الكيتونية



During starvation, peripheral tissues depend on ketones as a major energy source.

أثناء الجوع، تعتمد الأنسجة الطرفية على الكيتونات كمصدر رئيسي للطاقة.

Tissues: Heart and Brain.

الأنسجة :القلب والدماغ.

The Liver Paradox

مفارقة الكبد

The liver cannot utilize ketone bodies!

لا يستطيع الكبد استخدام الأجسام الكيتونية!

Reason: It lacks the enzyme **Thiophorase** required for their activation.

السبب :يفتقر الكبد إلى إنزيم Thiophoraseاللازم لتنشيطها.

Interactive Question 6

لماذا لا يستطيع الكبد استخدام الأجسام الكيتونية كمصدر للطاقة رغم أنه هو من يصنعها؟

Why can't the liver use ketone bodies for energy even though it makes them?

Lack of Thiophorase enzyme

بسبب افتقاره لإنزيم Thiophorase

Activation Mechanisms

آليات التنشيط في الأنسجة

Acetoacetate is activated by two methods:

1. Acetoacetate + ATP + CoA → Acetoacetyl-CoA + AMP (Enzyme: Synthase).

١. التنشيط بواسطة إنزيم Synthase واستهلاك ATP.

2. Acetoacetate + Succinyl-CoA → Acetoacetyl-CoA + Succinate (Enzyme: Thiophorase).

٢. التنشيط بواسطة إنزيم (Thiophorase غير موجود في الكبد).

Energy Production

إنتاج الطاقة من الكيتونات

Acetoacetyl-CoA is split into two molecules of acetyl-CoA.

يتحلل Acetoacetyl-CoA إلى جزيئتين من Acetyl-CoA.

These enter the citric acid cycle to produce energy (ATP).

تدخل هذه الجزيئات دورة حمض الستريك لإنتاج الطاقة.

```
Acetoacetyl-CoA → 2 Acetyl-CoA → TCA Cycle
```

Regulation of Synthesis

تنظيم تصنيع الأجسام الكيتونية

- Rate of β-oxidation of fatty acids (أكسدة الدهون).
- Availability of TCA cycle substrates (توفر المواد للدورة).
- Mobilization of carbohydrate stores (أستهلاك السكريات)

Interactive Question 7

اذكر عاملين من العوامل التي تنظم عملية تصنيع الكيتونات.

Mention two factors that regulate ketone body synthesis.

1. Rate of β-oxidation

2. Substrate availability for TCA

1. معدل أكسدة الأحماض الدهنية .
2. توفر المواد لدورة TCA.

Causes of Ketosis

أسباب الحالة الكيتونية

1. Prolonged starvation → Depletion of carbohydrates → Ketosis.

١. الجوع الطويل ← استنفاد الكربوهيدرات ← الحالة الكيتونية.

2. Lactating mothers with low carbohydrate intake.

٢. الأمهات المرضعات في حال نقص الكربوهيدرات.

Diabetes and Ketosis

السكري والحالة الكيتونية

Lack of insulin → Increased lipolysis → Increased free fatty acids.

زيادة الأحماض الدهنية الحرة ← زيادة تحلل الدهون ← نقص الإنسولين.

This produces high levels of Acetyl-CoA, NADH, and ATP.

هذا ينتج مستويات عالية من Acetyl-CoA و NADH و ATP.

The Role of Oxaloacetate

دور الأكسالوأسيتات

Acetyl-CoA requires Oxaloacetate to enter the TCA cycle.

يحتاج Acetyl-CoA إلى Oxaloacetate للدخول في دورة TCA.

If Oxaloacetate is depleted (diverted to gluconeogenesis), Acetyl-CoA is forced into ketone body synthesis.

إذا نقص الأكسالوأسيتات)بسبب تحوله لاستحداث الجلوكوز(، يُجبر Acetyl-CoA على التحول لتصنيع الأجسام الكيتونية.

Lecture Summary

ملخص المحاضرة

- Produced in liver mitochondria.
تنتج في مايتوكوندريا الكبد.
- HMG-CoA Synthase is the regulator.
إنزيم HMG-CoA Synthase هو المنظم.
- Used by brain and heart during hunger.
يستخدمها الدماغ والقلب أثناء الجوع.
- Liver cannot use them (No Thiophorase).
الكبد لا يستخدمها لنقص الثيوفوراز.

The Final Challenge

لماذا يذهب الـ Acetyl-CoA لتصنيع الكيتونات بدلاً من دورة كريبس في حالة الجوع الشديد؟

Why does Acetyl-CoA go to ketone synthesis instead of the TCA cycle during starvation?

Due to Oxaloacetate Depletion

بسبب نقص الأكسالوأسيتات واستخدامه في Gluconeogenesis

THANK YOU! | شكراً لكم!