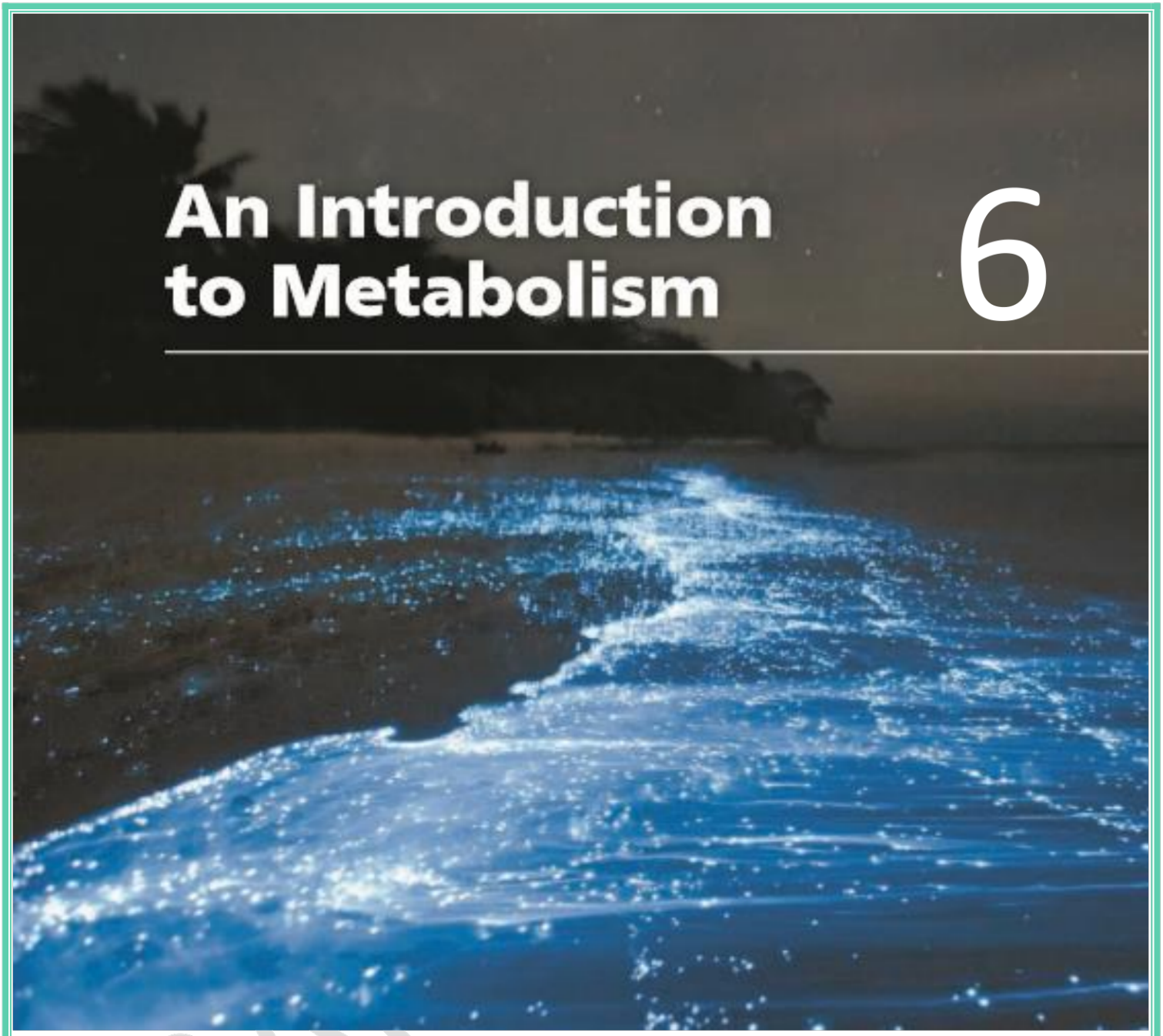
An Introduction to Metabolism

6



KEY CONCEPTS

6.2 The free-energy change of a reaction tells us whether or not the reaction occurs spontaneously

6.3 ATP powers cellular work by coupling exergonic reactions to endergonic reactions

6.4 Enzymes speed up metabolic reactions by lowering energy barriers

6.5 Regulation of enzyme activity helps control metabolism

➢ *Concept 6.2: The free energy-change of a reaction tells us whether or not the reaction occurs spontaneously*

- Universe = system +surroundings الكون = النظام + المحيط

- In 1878, J. Willard Gibbs defined a very useful function called the Gibbs free energy of a system symbolized by the letter G.

عام ١٨٧٨ قام العالم غيبس بإيجاد اقتران لحساب الطاقة الحرة لنظام ما حيث رمز لهذا الاقتران بالرمز G .

- Free energy: is the portion of a system's energy that can perform work when temperature and pressure are uniform throughout the system, as in a living cell.

الطاقة الحرة : جزء من طاقة النظام بحيث تكون قادرة على بذل شغل عندما تكون ظروف درجة الحرارة والضغط موحدة داخل النظام كما في الخلايا الحية.

- We can calculate the change in free energy using the following equation:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

- ✓ ΔH: the change in the system's enthalpy التغير في المحتوى الحراري للنظام
- ✓ ΔS: is the change in the system's entropy التغير في عشوائية النظام
- ✓ T: is the absolute temperature in Kelvin (K) unit ' s درجة حرارة النظام بالكلفن
- ✓ (K = °C+273).

- **In order for ΔG to be negative:**

1) ΔH must be negative (the system gives up enthalpy and H decreases).

يجب على النظام تقليل المحتوى الحراري و بالتالي تقل H .

2) TΔS must be positive (the system gives up order and S increases).

يجب على النظام زيادة العشوائية وبالتالي ترتفع قيمة S.

$$\Delta G = G_{final} - G_{initial}$$

- ✓ ΔG can be negative only when the process involves a loss of free energy during the change from initial state to final state.

تكون قيمة ΔG سالبة إذا تضمن التفاعل فقدان للطاقة أثناء انتقاله من الوضع الابتدائي للوضع النهائي.

RAMA ABADI

- Free energy is a measure of a system's instability—its tendency to change to a more stable state.
  تعد الطاقة الحرة مقياس لعدم استقرار النظام أو اضطرابه - أي ميل النظام لتغيير وضعه الى وضع أكثر استقراراً.

- Spontaneous reactions:
  - ✓ Occur when ΔG is negative.
  - ✓ From more free energy (higher G) to less free energy (lower G) → Gf<Gi.
  - ✓ From less stable to more stable.
  - ✓ From greater work capacity to less work capacity.

  ➲ every spontaneous process decreases the system's free energy.

  كل تفاعل تلقائي (طبيعي) يعمل على تقليل الطاقة الحرة للنظام.

- Chemical equilibrium الإتزان الكيميائي
  - ✓ Forward and backward reactions occur at the same rate.

    تتساوى سرعة التفاعل الأمامي والعكسي.

  - ✓ No further net change in the relative concentration of products and reactants.

    لا يحدث أي تغيير على تركيز المواد المتفاعلة و الناتجة.

- As a reaction proceeds:
  - ✓ toward equilibrium → free energy decreases.

    تنخفض الطاقة الحرة عندما يتجه التفاعل نحو الإتزان.

  - ✓ Away from equilibrium→ free energy increases

    تزداد الطاقة الحرة عندما يتجه التفاعل بعيدا عن وضع الإتزان.

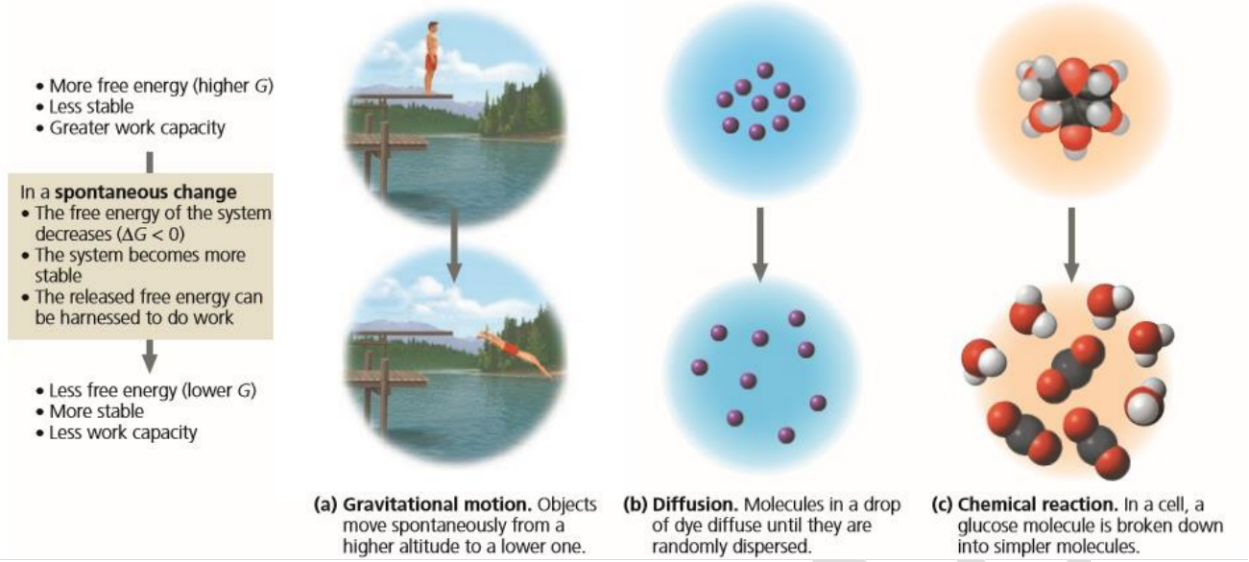
  ➲ At equilibrium, G is at its lowest possible value in that system.

  تكون قيمة G للنظام أدني ما يمكن عند وضع الإتزان.

- Types of chemical reactions based on their free-energy changes:
  أنواع التفاعلات الكيميائية اعتماداً على فرق الطاقة الحرة:

1.Exergonic التفاعلات الطاردة للطاقة. 2.Endergonic التفاعلات الماصة للطاقة.

RAMA ABBADI



- Exergonic reactions
  - ✓ Occur with a net release of free energy - ΔG is negative – spontaneous.

تتحرر كمية من الطاقة نتيجة لحدوث هذه التفاعلات - تكون قيمة ΔG سالبة - تحدث بصورة تلقائية (أي دون الحاجة إلى طاقة لحدوثها).

  - ✓ Example of an exergonic reaction: cellular respiration

مثال: عملية التنفس الخلوي.

$$C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 \rightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O$$
$$\Delta G = -686\ \text{kcal/mol}\ (-2{,}870\ \text{kJ/mol})$$

- For each mole (180 g) of glucose broken down by respiration under what are called “standard conditions”,686 kcal (2,870 kJ) of energy is made available for work.

تحت الظروف المعيارية، يتم انتاج كمية من الطاقة مقدارها 686 كيلوكالوري عند كسر 1 مول أي 180 غرام غلوكوز في عملية التنفس الخلوي.

- Standard conditions الظرف المعيارية :
  - ✓ 1 M of each reactant and product ١ مول من كل من المتفاعلات والنواتج
  - ✓ T= 25°C درجة حرارة
  - ✓ pH 7 درجة الحموضة

ما شروط الظروف المعيارية ؟١ مول من كل من المتفاعلات والنواتج ، درجة حرارة ٢٥س ، درجة الحموضة =7.

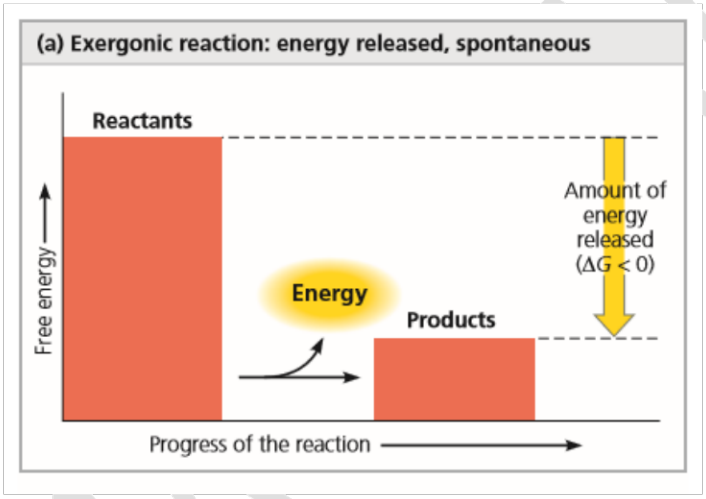
- ✓ The chemical products of respiration store686 kcal less free energy per mole than the reactants.

اعتمادا على المعادلة السابقة ، فإن النواتج تخزن طاقة أقل من المتفاعلات بمقدار 686 كيلو كالوري/مول.

- Breaking of bonds does not release energy, it requires energy.

كسر الروابط بين الجزيئات لا يحرر طاقة بل يستهلك طاقة.

- The phrase "energy stored in bonds" is shorthand for the potential energy that can be released when new bonds are formed after the original bonds break, as long as the products are of lower free energy than the reactants.



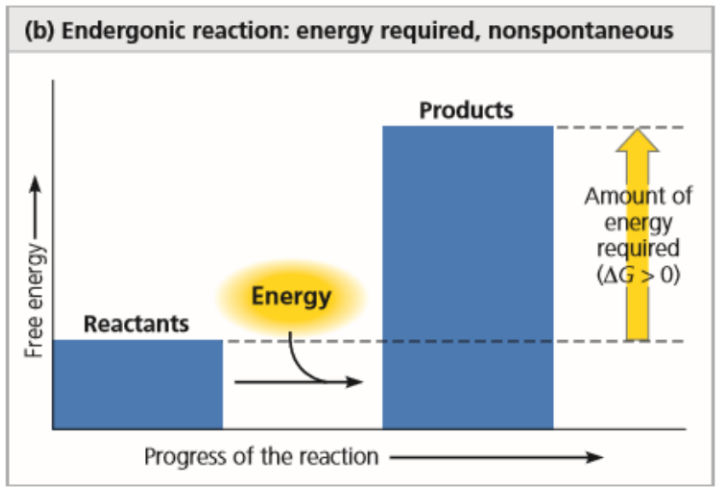
- Endergonic reactions:
  - ✓ Reactions that absorb free energy from its surroundings- ΔG is positive - nonspontaneous.

تمتص هذه التفاعلات الطاقة من الوسط المحيط بها - قيمة ΔG موجبة - غير تلقائية (تحتاج إلى طاقة حتى يحدث التفاعل).

  - ✓ If ΔG = -686 kcal/mol for respiration, which converts glucose and oxygen to carbon dioxide and water, then the reverse process—the conversion of carbon dioxide and water to glucose and oxygen-must be strongly endergonic, with ΔG = +686 kcal/mol.

إذا كانت قيمة الطاقة الناتجة من عملية التنفس (عملية تحويل الغلوكوز و الأكسجين إلى ثاني أكسيد الكربون وماء) تساوي - 686 كيلو كالوري لكل مول ، بالتالي فإن كمية التفاعل العكسي (تحويل ثاني أكسيد الكربون والماء إلى غلوكوز وأكسجين) هي عملية ماصة للطاقة وتكون قيمة الطاقة لها +686 كيلوكالوري/ مول.

✓ If a reaction is endergonic, it's reverse reaction is exergonic.
إذا كان تفاعل ما ماص للطاقة فإن التفاعل العكسي له يكون طارد للطاقة.



- **Equilibrium and Metabolism** **الاتزان وعمليات الأيض**

- A Living cell is never at equilibrium. the constant flow of materials in and out of the cell keeps the metabolic pathways from ever reaching equilibrium, and the cell continues to do work throughout its life.

الخلايا الحية لا تصل إلى حالة اتزان ، حيث أن التدفق المنتظم للمواد داخل وخارج الخلية يمنع عمليات الأيض فيها من الوصول إلى حالة الاتزان و تبقى قادرة على أداء شغل خلال فترة حياتها .

- In isolated systems, reactions reach equilibrium and can no longer do work.
تصل التفاعلات في الأنظمة المعزولة إلى حالة من الاتزان في النهاية ، بالتالي لا تستطيع بذل أي شغل.

➢ *Concept 6.3: ATP powers cellular work by coupling exergonic reactions to endergonic reactions*

- A cell does three main kinds of work:

تقوم الخلية ب ثلاث وظائف رئيسية:

1. Chemical work, the pushing of endergonic reactions that would not occur spontaneously, such as the synthesis of polymers from monomers
الوظيفة الكيميائية مثل دفع التفاعلات الماصة التي لا تحدث بصورة تلقائية مثل بناء البوليمرات من المونومرات.

2. Transport work, the pumping of substances across membranes against the direction of spontaneous movement.

وظيفة النقل : ضخ المواد عبر الغشاء بعكس اتجاه الحركة التلقائية لها.

3. Mechanical work, such as the beating of cilia, the contraction of muscle cells, and the movement of chromosomes during cellular reproduction.

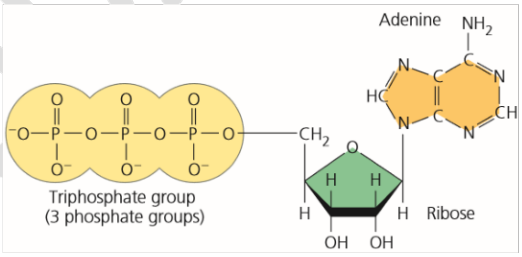
الوظيفة الميكانيكية مثل حركة الأهداب ، انقباض العضلات ، حركة الكروموسومات أثناء التكاثر الخلوي

- Energy coupling: the use of an exergonic process to drive an endergonic one by ATP.

دمج الطاقة : استخدام تفاعلات طاردة للطاقة للقيام بتفاعلات أخرى ماصة للطاقة باستخدام جزيئات ال ATP.

• The Structure and Hydrolysis of ATP

- ATP = Adenosine triphosphate.
- ATP Consists of:
  1. Ribose sugar.
  2. Nitrogenous base (adenine).
  3. Three phosphate groups.

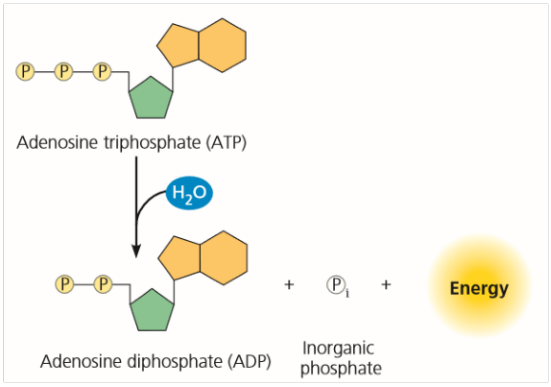


∝ Notice that in the following figure the hydroxyl groups of the phosphate groups are ionized.

- **Hydrolysis of ATP:**
  - ✓ The bonds between the phosphate groups of ATP can be broken by hydrolysis.

يمكن كسر الروابط بين مجموعات الفوسفات في جزيء ال ATP عن طريق التحلل المائي.

  - ✓ By addition of a water molecule, the terminal phosphate bond is broken and a molecule of inorganic phosphate (HOPO32-, abbreviated ~ Pi) leaves the ATP, which becomes adenosine diphosphate, or ADP.



تؤدي اضافة جزيء ماء الى كسر الرابطة الطرفية بين مجموعات الفوسفات، مما يؤدي إلى خروج مجموعة فوسفات غيرعضوية يرمز لها ب Pi من جزيء ال ATP. يتحول جزيء ال ATP الى ADP اذ اصبح يحتوي على مجموعتي فوسفات فقط.

- ✓ The reaction is exergonic and releases 7.3 kcal of energy per mole of ATP hydrolyzed.

هذا التفاعل طارد للطاقة اذ ينتج طاقة مقدارها 7ز3 كيلوكالوري لكل مول ATP.

$$ATP + H_2O \rightarrow ADP + \textcircled{P}_i$$
$$\Delta G = -7.3 \text{ kcal/mol } (-30.5 \text{ kJ/mol})$$

- In the cell, conditions do not conform to standard conditions (reactant and product concentrations differ from 1 M).

الظروف المتوافرة بداخل الخلية لا توافق الظروف المعيارية حيث أن تراكيز النواتج والمتفاعلات بداخلها لا يساوي ١ مول

- The actual ΔG produced equals -13 kcal/mol, 78% greater than the energy released by ATP hydrolysis under standard conditions.

كمية ΔG التي تنتج فعلياً تساوي - ١٣ كيلوكالوري / مول ، أي أكبر بحوالي ٧٨% من الكمية التي تنتج تحت الظروف المعيارية.

- The release of energy during the hydrolysis of ATP comes from the chemical change of the system to a state of lower free energy, not from the phosphate bonds themselves.

يكون سبب تحرير الطاقة أثناء تحلل ثلاثي فوسفات الأدينوسين هو التغير الكيميائي لوضع النظام إلى مستوى طاقة أقل وليس بسبب الروابط بين مجموعات الفوسفات.

• How the Hydrolysis of ATP Performs Work

- If ΔG of an endergonic reaction is less than amount of energy released by ATP hydrolysis, then the two reactions can be coupled so that, overall, the coupled reactions are exergonic.

إذا كانت ΔG لتفاعل ماص أقل من كمية الطاقة الناتجة من تحلل ثلاثي فوسفات الأدينوسين ، يتم دمج التفاعلين ببعضهما البعض بحيث يعطيان تفاعل طارد للطاقة.

- This usually involves phosphorylation, the transfer of a phosphate group from ATP to some other molecule, such as the reactant.

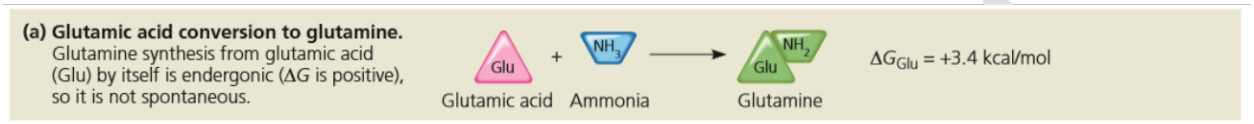
يتضمن هذا الدمج حدوث عملية الفسفرة وهي نقل مجموعة فوسفات من ثلاثي فوسفات الأدينوسين الى جزيئات أخرى مثل المتفاعلات.

RAMA ABADI

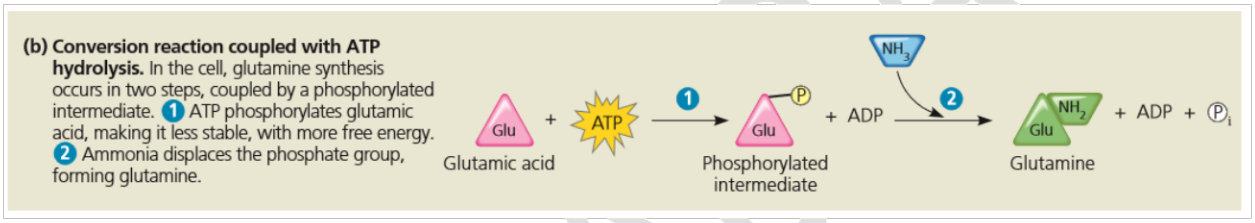
- The recipient molecule with the phosphate group covalently bonded to it is then called a phosphorylated intermediate.

يرتبط الجزيء المستقبل لمجموعة الفوسفات بها برابطة تساهمية بحيث يسمي بعد ذلك بالوسيط المفسفر.

- An example of energy-coupling:



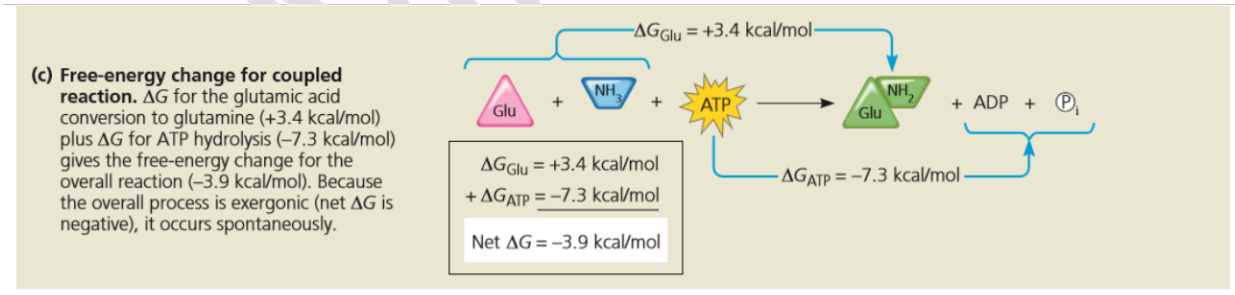
✓ التفاعل الذي يتضمن تحويل ال glutamic acid الى glutamine هو تفاعل ماص للطاقة (ΔG موجبة) لذلك لا يحدث بصورة تلقائية.



✓ يحدث هذا التفاعل على خطوتين:

الخطوة الأولى: يقوم جزيء ال ATP بفسفرة (أي نقل مجموعة فوسفات) جزيء ال glutamic acid ليصبح ال glutamic acid أقل استقراراً أي يمتلك طاقة حرة أعلى.

الخطوة الثانية: تُستبدل مجموعة الفوسفات بالأمونيا فيتكون الغلوتامين .

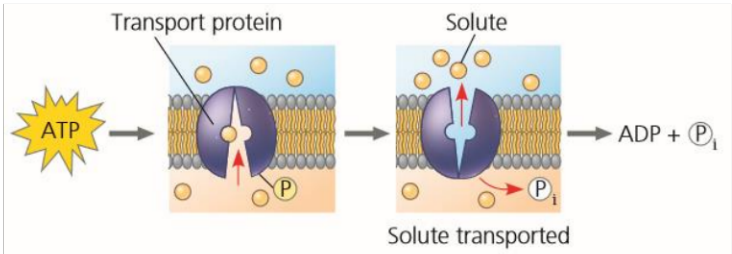


✓ تدمج قيمة فرق الطاقة الناتجة عن تحلل ثلاثي فوسفات الأدينوسين مع قيمة فرق الطاقة الناتجة عن تحويل حمض الغلوتاميك إلى غلوتامين تكون القيمة الناتجة عن ذلك - ٣,٩ كيلو كالوري لكل مول فتصبح العملية ككل منتجة للطاقة (تفاعل طارد) أي تلقائية.

- Transport and mechanical work in the cell are also nearly always powered by the hydrolysis of ATP.

تقوم الخلية بتنفيذ النقل والأعمال الميكانيكية دائمًا بواسطة التحليل المائي لجزيء ال ATP.

➲ **Transport**: ATP hydrolysis leads to a change in a protein's shape and often its ability to bind another molecule. Sometimes this occurs via a phosphorylated intermediate, as seen for the transport protein in this figure.



(a) Transport work: ATP phosphorylates transport proteins, causing a shape change that allows transport of solutes.

يؤدي التحليل المائي لجزي ال ATP الى تغير في شكل البروتين وقدرته على الارتباط بالجزيئات الأخرى. يحدث ذلك عن طريق انتاج وسيط مفسفر كما في الشكل السابق.

➲ **Mechanical work:**

✓ ATP is first bound non-covalently to the motor protein.

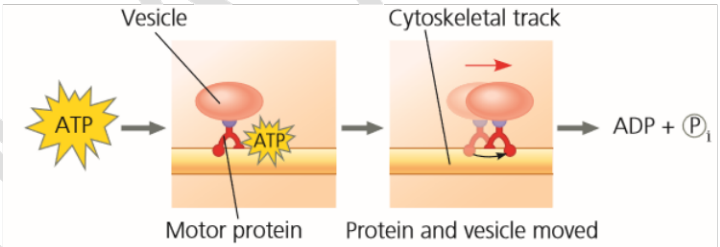
أولاً، يرتبط جزيء ال ATP بالبروتين الناقل برابطة غير تساهمية.

✓ Next, ATP is hydrolyzed, releasing ADP and ~ Pi.

يتحلل جزيء ال ATP مما يؤدي الى اطلاق جزيء ADP ومجموعة فوسفات غير عضوية.

✓ Another ATP molecule can then bind.

يرتبط بعد ذلك جزيء ATP آخر لتتكرر الدورة مرة أخرى.



(b) Mechanical work: ATP binds noncovalently to motor proteins and then is hydrolyzed, causing a shape change that walks the motor protein forward.

∝ At each stage, the motor protein changes its shape and ability to bind the cytoskeleton, resulting in movement of the protein along the cytoskeletal track.

تؤدي كل مرحلة الى تغير في شكل البروتين وقدرته على الارتباط ب الهيكل الخلوي مما يؤدي الى تحرك البروتين على طول مسار الهيكل الخلوي.

• The Regeneration of ATP

- An organism at work uses ATP continuously, but ATP is a renewable resource that can be regenerated by the addition of phosphate to ADP.

يستهلك الكائن الحي جزينات ثلاثي فوسفات الأدينوسين باستمرار أثناء أداء وظائفه ، لكن يمكن إعادة إنتاج هذه الجزيئات عن طريق إضافة مجموعة فوسفات الى ثنائي فوسفات الأدينوسين.

- The free energy required to phosphorylate ADP comes from exergonic breakdown reactions (catabolism) in the cell.

مصدر الطاقة الحرة اللازمة لإضافة مجموعة الفوسفات هذه هو تفاعلات الهدم الطاردة للطاقة التي تحدث في الخلية.

- The regeneration of ATP is necessarily endergonic.

عملية اعادة تكوين ال ATP هي عملية ماصة للطاقة.

$$ADP + \textcircled{P}_i \rightarrow ATP + H_2O$$
$$\Delta G = +7.3 \text{ kcal/mol } (+30.5 \text{ kJ/mol}) \text{ (standard conditions)}$$

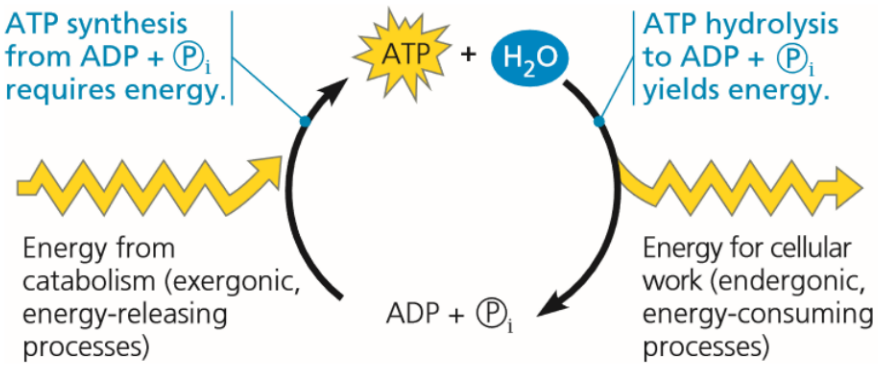
- What (catabolic) exergonic processes provide energy for the endergonic process of making ATP?

ما هي التفاعلات الطاردة للطاقة التي توفر الطاقة اللازمة لتكوين جزيء ال ATP؟

1. Cellular respiration.
2. Plants use light energy to produce ATP.

- Thus, the ATP cycle is a revolving door through which energy passes during its transfer from catabolic to anabolic pathways.

Figure 8.12 The ATP cycle. Energy released by breakdown reactions (catabolism) in the cell is used to phosphorylate ADP, regenerating ATP. Chemical potential energy stored in ATP drives most cellular work.

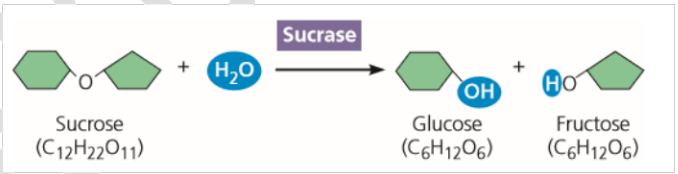


➢ *Concept 6.4: Enzymes speed up metabolic reactions by lowering energy barriers*

- A spontaneous chemical reaction occurs without any requirement for outside energy, but it may occur so slowly that it is imperceptible.
  تحدث التفاعلات الكيميائية التلقائية دون أي حاجة لطاقة خارجية ولكن قد تحدث هذه التفاعلات بصورة بطيئة وغير ملحوظة.

  ✓ For example, even though the hydrolysis of sucrose (table sugar) to glucose and fructose is exergonic & occurring spontaneously & release of free energy (AG = -7 kcal/mol), a solution of sucrose dissolved in sterile water will sit for years at room temperature.
  مثال على ذلك : بالرغم من أن عملية تحلل السكروز إلى غلوكوز وفركتوز هي عملية طاردة للطاقة و تحدث تلقائياً (حيث تنتج كمية من الطاقة مقدارها -٧ كيلو كالوري/مول)إلا أنه عند ترك محلول من السكروز عند درجة حرارة الغرفة فإنه سيبقى كما هو دون تحلل لعدة سنوات.

➲ If we add a small amount of the enzyme Sucrase to the solution, then all the sucrose may be hydrolyzed within seconds.



ولو قمنا بوضع قطعة من إنزيم ال Sucrase للمحلول ، فإن السكروز سيتحلل خلال ثواني معدودة (يعمل الانزيم على تسريع التفاعل).

- Enzyme: macromolecule that acts as a catalyst, a chemical agent that speeds up a reaction without being consumed by the reaction.
  الانزيمات : جزيئات كبيرة تعمل كمحفزات وهي عوامل كيميائية تعمل على تسريع التفاعلات دون أن تستهلك أثناء التفاعل.

- Most of enzymes are proteins.

  معظم الإنزيمات عبارة عن بروتينات.

- Some RNA molecules, called ribozymes, can function as enzymes.
  بعض جزيئات ال RNAوالتي تسمى ribozymes تستطيع القيام بوظائف مشابهة للانزيمات.

• The Activation Energy Barrier

- Every chemical reaction between molecules involves both bond breaking and bond forming.

يتضمن التفاعل الكيميائي كسر روابط وتكوين روابط جديدة.

- Changing one molecule into another generally involves contorting the starting molecule into a highly unstable state before the reaction can proceed.
إن عملية تحويل أحد الجزيئات إلى جزيء آخر تتضمن ثنيه ليتحول إلى مركب غير مستقر قبل أن تبدء التفاعلات بالحدوث.

- To reach the contorted state where bonds can change, reactant molecules must absorb energy from their surroundings.
إن عملية ثني المركب تحتاج إلى امتصاص المتفاعلات كمية من الطاقة من الوسط المحيط بها.

- When the new bonds of the product molecules form, energy is released as heat, and the molecules return to stable shapes with lower energy than the contorted state.
عندما تتكون روابط جديدة في النواتج ، تتحرر كمية من الحرارة ثم تعود الجزيئات إلى وضعها المستقر بحيث تكون طاقتها أقل من وضع الانثناء.

- **Activation energy:**
  - ✓ EA: the initial investment of energy for starting a reaction or the energy required to contort the reactant molecules so the bonds can break.
طاقة التنشيط : الاستهلاك الأولي للطاقة لبدء التفاعل ، أو كمية الطاقة اللازمة لثني جزيئات المتفاعلات لتصبح الروابط قابلة للكسر.
  - ✓ Activation energy is often supplied by heat in the form of thermal energy
غالبا ما يتم تزويد التفاعل بطاقة التنشيط بواسطة الحرارة على شكل طاقة حرارية.

➲ The absorption of thermal energy:

يؤدي امتصاص الطاقة الحرارية إلى:

1. Accelerates the reactant molecules so Increase the collides.

تسارع جزيئات المتفاعلات ، وبالتالي تزيد التصادمات فيما بينها.

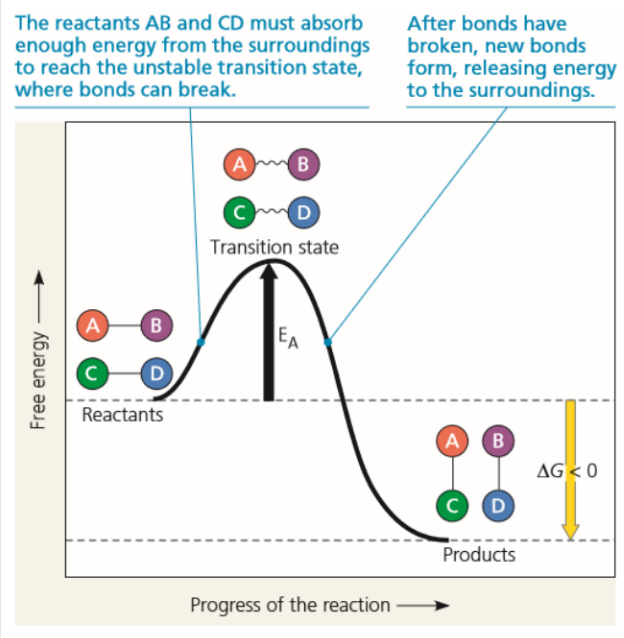
2. Agitates the atoms within the molecules, making the breakage of bonds more likely.

اهتزاز الذرات داخل الجزيء مما يزيد من احتمالية تكسير الروابط بينها.

RAMA ABADI

✓ When the molecules have absorbed enough energy for the bonds to break, the reactants are in an unstable condition known as the transition state.

عندما تمتص الجزيئات كمية كافية من الطاقة لكسر الروابط فيما بينها، تتحول جزيئات المتفاعلات إلى وضع غير مستقر يسمى الحالة الانتقالية.



✓ In most cases, E_A is so high and the transition state is reached so rarely that the reaction will hardly proceed at all, in these cases, the reaction will occur at a noticeable rate only if energy is provided, usually by heat.

في معظم الحالات تكون قيمة طاقة التنشيط مرتفعة أي أنه الوصول الى الحالة الانتقالية يكون نادرة و التفاعل بشكل عام صعب الحدوث ، في هذه الحالات لا يمكن أن يحدث التفاعل بمعدلات ملحوظة الا اذا تم تزويده بالطاقة على شكل حرارة.

• How Enzymes Speed Up Reactions

▪ Heat can increase the rate of a reaction by allowing reactants to attain the transition state more often, but this would not work well in biological systems.

تعمل الحرارة على زيادة معدل حدوث التفاعل عن طريق السماح لجزيئات المتفاعلات بالوصول للحالة الانتقالية ، لكن لا يمكن زيادة درجة الحرارة إلى هذا الحد في الأنظمة الحيوية.

➲ Why?

1. High temperature denatures proteins and kills cells.

أولا : تسبب الحرارة المرتفعة تحطم البروتينات وقتل الخلايا

2. Heat would speed up all reactions, not just those that are needed.

ثانياً : تعمل الحرارة على تسريع جميع التفاعلات داخل الخلية ، وليس التفاعلات المطلوبة فقط.

✓ Instead of heat, organisms use catalysis to speed up reactions.

بدلاً من استخدام الحرارة ، تستخدم الكائنات الحية المحفزات لتسريع التفاعلات.

- An enzyme lowering the E_A barrier - cannot change the ΔG - cannot make an endergonic reaction exergonic

تعمل الانزيمات على تقليل طاقة التنشيط - لا تؤثر على قيمة فرق الطاقة الحرة - حيث لا تستطيع تحويل التفاعلات الماصة إلى طاردة.

✓ Enzymes cannot change Gi or Gf → ΔG is constant.

- Enzymes are very specific for the reactions

كل انزيم متخصص بتحفيز نوع واحد من التفاعلات.

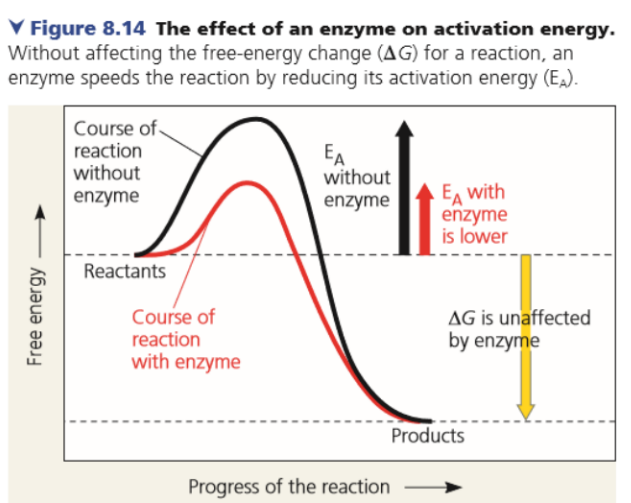


Figure 8.14 The effect of an enzyme on activation energy. Without affecting the free-energy change (ΔG) for a reaction, an enzyme speeds the reaction by reducing its activation energy (E_A).

• Substrate Specificity of Enzymes

- Substrate: The reactant an enzyme acts on.

Substrate: المتفاعل التي يعمل عليه الانزيم.

- The enzyme binds to its substrate (or substrates, when there are two or more reactants), forming an enzyme-substrate complex.

عندما ترتبط المادة المتفاعلة مع الانزيم يتكون enzyme-substrate complex.

Enzyme + Substrate(s)	⇌	Enzyme-substrate complex	⇌	Enzyme + Product(s)

- Each enzyme has a specific substrate.

لكل انزيم متفاعل واحد خاص به.

- Sucrase will act only on sucrose and will not bind to other disaccharides, such as maltose.

يستطيع إنزيم ال Sucraseتحفيز التفاعلات الخاصة بالسكروز فقط ولا يستطيع الارتباط بأي سكر ثنائي أخر مثل المالتوز.

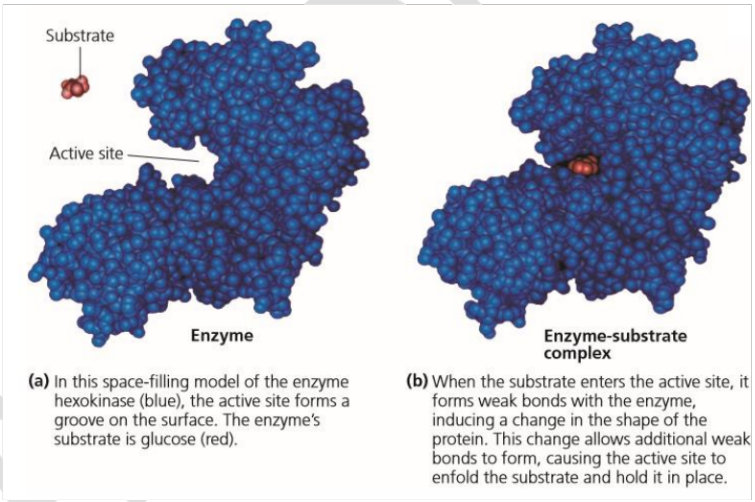
Sucrase + Sucrose + H_2O	⇌	Sucrase-sucrose-H_2O complex	⇌	Sucrase + Glucose + Fructose

- Active site: a pocket or groove on the surface of the enzyme where catalysis occurs formed by only a few of the enzyme's amino acids

الموقع النشط : تجويف أو أخدود على سطح الانزيم ، حيث تحدث عملية التحفيز (التفاعل) في هذه المنطقة ، يتكون من عدد قليل من الحموض الأمينية.

- As the substrate enters the active site, the enzyme changes shape slightly due to interactions between the substrate's chemical groups and chemical groups on the side chains of the amino acids that form the active site.

عندما تدخل المادة إلى الموقع النشط يتغير شكل الإنزيم بصورة طفيفة نتيجة لحدوث تفاعلات بين المجموعات الكيميائية للمادة و المجموعات الكيميائية للسلسلة الطرفية المكونة للحموض الأمينية.



(a) In this space-filling model of the enzyme hexokinase (blue), the active site forms a groove on the surface. The enzyme's substrate is glucose (red).

(b) When the substrate enters the active site, it forms weak bonds with the enzyme, inducing a change in the shape of the protein. This change allows additional weak bonds to form, causing the active site to enfold the substrate and hold it in place.

- This so-called induced fit brings chemical groups of the active site into positions that enhance their ability to catalyze the chemical reaction.

تسمى هذه العملية بالتلاؤم المستحاث ، والذي تكون فيه المجموعات الكيميائية للموقع النشط قادرة على تحسين النشاط التحفيزي للإنزيمات.

• Catalysis in the Enzyme's Active Site

- the substrate is held in the active site by so-called weak interactions, such as hydrogen bonds and ionic bonds.

ترتبط المواد المتفاعلة مع الموقع النشط بروابط ضعيفة مثل الروابط الايونية والهيدروجينية.

- The R groups of a few of the amino acids that make up the active site catalyze the conversion of substrate to product, and the product departs from the active site.

تقوم السلاسل الطرفية للحموض الأمينية المكونة للموقع النشط بتحفيز تحول المتفاعلات الى نواتج، تغادر بعد ذلك النواتج الموقع النشط.

1) تدخل المادة المتفاعلة إلى الموقع النشط للإنزيم ، فيغير البروتين شكله بحيث يضم المادة (التلاؤم المستحاث).

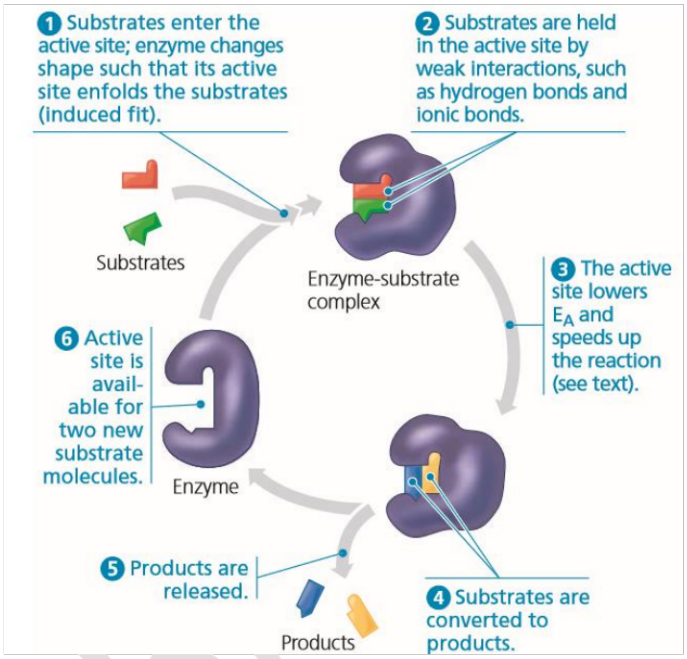
2) ترتبط الركيزة بالموقع النشط بواسطة تفاعلات ضعيفة مثل الروابط الهيدروجينية و الروابط الأيونية.

3) يقوم الموقع النشط بتخفيض طاقة التنشيط لتسريع التفاعل.

4) تتحول المتفاعلات إلى نواتج .

5) تطلق النواتج إلى خارج الإنزيم.

6) يصبح الموقع النشط للانزيم جاهزة لاستقبال جزيئات جديدة.



- Most metabolic reactions are reversible, and an enzyme can catalyze either the forward or the reverse reaction, depending on which direction has a negative ΔG.

معظم تفاعلات عمليات الأيض هي تفاعلات منعكسة (تحدث باتجاهين) ، لكن الانزيم يستطيع تحفيز التفاعل الأمامي أو العكسي اعتمادا على الاتجاه الذي تكون فيه قيمة فرق الطاقة الحرة سالبة .

- Because EA is proportional to the difficulty of breaking the bonds, distorting the substrate helps it approach the transition state and thus reduces the amount of free energy that must be absorbed to achieve that state.

بما أن طاقة التنشيط تتناسب مع صعوبة كسر الروابط ، بالتالي فإن تشويه المادة المتفاعلة يساعدها على الاقتراب من الوصول الى الحالة الانتقالية وبالتالي تقليل كمية الطاقة الحرة اللازم امتصاصها للوصول إلى هذه الحالة.

- Subsequent steps of the reaction restore the side chains to their original states, so that the active site is the same after the reaction as it was before.

تعمل مجموعة من الخطوات المتعاقبة على إعادة السلاسل الطرفية الى حالتها الأصلية بعد التفاعل ، أي أن الموقع النشط قبل وبعد التفاعل يكون نفسه.

RAMA ABD

- The rate at which a particular amount of enzyme converts substrate to product is partly a function of the initial concentration of the substrate.

يعتمد معدل تحويل المواد الى نواتج بواسطة مجموعة معينة من الانزيمات على التركيز الابتدائي للمواد الموجودة.

- The more substrate molecules that are available, the more frequently they access the active sites of the enzyme molecules.

كلما زاد عدد جزيئات المواد المتوافرة، زادت إمكانية دخولها الى الموقع النشط للانزيم.

- At some point, the concentration of substrate will be high enough that all enzyme molecules have their active sites engaged.

في بعض الحالات ، يكون تركيز المواد مرتفع ، بحيث تصبح جميع المواقع النشطة للإنزيمات مرتبطة بواحدة من هذه المواد.

- At this substrate concentration, the enzyme is said to be saturated, and the rate of the reaction is determined by the speed at which the active site converts substrate to product.

عند هذا التركيز ، يمكن أن نسمي الانزيم (إنزيم مشبع)، حيث تعتمد سرعة التفاعل الكيميائي في هذه الحالة على سرعة تحويل الركائز إلى نواتج في الموقع النشط.

- When an enzyme population is saturated, the only way to increase the rate of product formation is to add more enzymes.

عندما تكون جميع الانزيمات الموجودة مشبعة ، فإن الطريقة الوحيدة لزيادة سرعة تكوين النواتج هي إضافة إنزيمات جديدة.

• Effects of Local Conditions on Enzyme Activity

- The three-dimensional structures of proteins are sensitive to their environment.

البناء الثلاثي الأبعاد للبروتين حساس تجاه الظروف البيئة المحيطة به.

➲Increasing temperature increases the speed of molecules resulting in more collision between substrates and active sites of enzymes→ the rate of the reaction increases.

↑T ↑ speed of molecules ↑ Collide ↑ Rate of Reaction

RAMA ABADI

يزداد معدل النشاط الإنزيمي بزيادة درجة الحرارة ، حيث تزداد سرعة الجزيئات وبالتالي تزداد فرص تصادمها مع الموقع النشط للإنزيم.

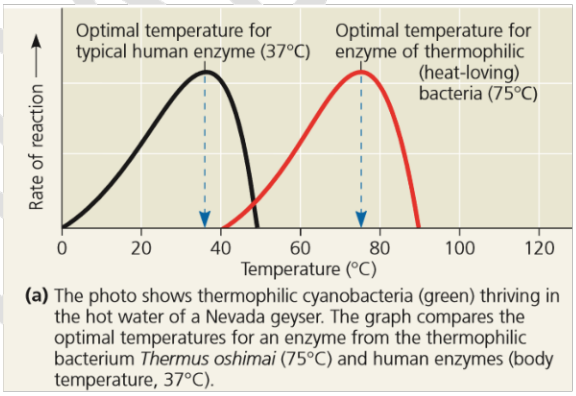
- Increasing the temperature increases rate of the reaction until we reach the optimal temperature. Above that temperature, however, the speed of the enzymatic reaction drops sharply.

تزداد سرعة التفاعل بزيادة درجة الحرارة حتى نصل لدرجة الحرارة المثلى للانزيم، اذا زادت درجة الحرار عن هذا الحد، سرعة التفاعل تنخفض بشكل حاد.

- Each enzyme has an optimal temperature at which its reaction rate is greatest.

لكل انزيم درجة حرارة مثلى خاص به تكون عندها سرعة التفاعل أعلى ما يمكن.

- Optimal temperature for some enzymes:



(a) The photo shows thermophilic cyanobacteria (green) thriving in the hot water of a Nevada geyser. The graph compares the optimal temperatures for an enzyme from the thermophilic bacterium *Thermus oshimai* (75°C) and human enzymes (body temperature, 37°C).

  - ✓ Human enzymes: 35 - 40 °C.
  - ✓ Thermophile bacteria: 70°C or higher.

- Each enzyme also has an optimal pH value at which it is most active.

لكل انزيم ايضا درجة حموضة مثلى يكون عندها الانزيم اكثر نشاطاً.

- The optimal pH values for most enzymes: 6-8.

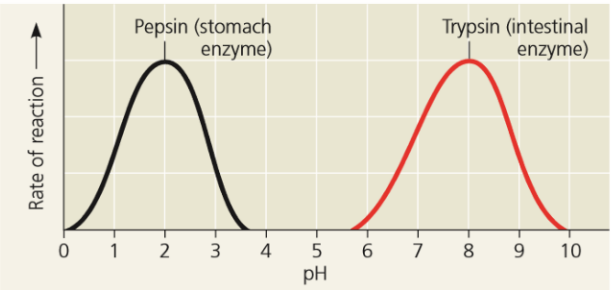
تتراوح قيمة درجة الحموضة المثالية لمعظم الإنزيمات بين 6 و 8.

- ✓ Pepsin: a digestive enzyme in the stomach, works best at pH 2.

يعمل إنزيم الببسين الهاضم الموجود في معدة الإنسان بصورة مثالية عند درجة حموضة تساوي2.

- ✓ Trypsin, a digestive enzyme in human intestine, has an optimal pH of 8

التربيسن ، إنزيم هاضم يتواجد في في أمعاء الإنسان ، يعمل بصورة مثالية عند درجة حموضة 8.



(b) This graph shows the rate of reaction for two digestive enzymes over a range of pH values.

• Cofactors العوامل المساعدة

- Cofactors: non-protein helpers for catalytic activity for the enzymes.

العوامل المساعدة : عوامل غير بروتينية تعمل على تحفيز نشاط الإنزيمات.

- Types of Cofactors:
  1. Inorganic: metal atoms zinc, iron, and copper in ionic form.

غير عضوية: الذرات المعدنية مثل الزنك والحديد والنحاس.

  2. Organic: they are called coenzymes such as Vitamins.

عضوية: تسمى الإنزيمات المساعدة مثل الفيتامينات.

• Enzyme Inhibitors مثبطات الإنزيمات

- Enzyme inhibitors are either:

1.Irreversible: attaches to the enzyme by covalent bonds

غير منعكسة: ترتبط المثبطات بالانزيمات برابطة تساهمية.

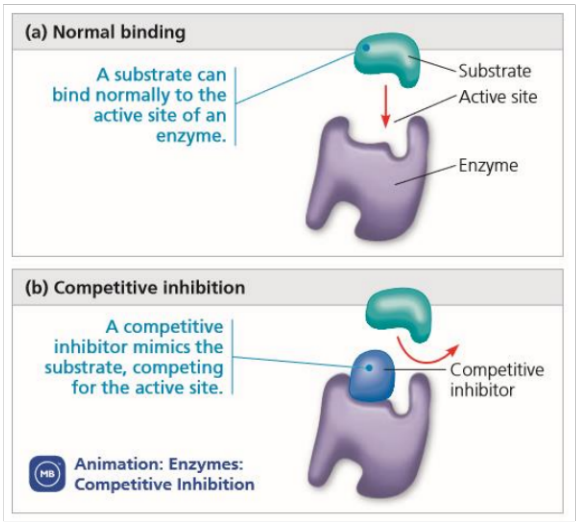
2.Reversible: bind to the enzyme by weak interactions

منعكسة: ترتبط المثبطات بالانزيمات بروابط ضعيفة.

- There are two types of **reversible** inhibitors

1) Competitive inhibitors: resemble the normal substrate molecule and compete for admission into the active site, they reduce the productivity of enzymes by blocking substrates from entering active sites.

المثبطات التنافسية : تقلد شكل المواد المتفاعلة وتدخل الى الموقع النشط بدلاً منها، تقلل من إنتاجية الانزيم عن طريق منع الجزيئات من الدخول إلى الموقع النشط.



✓ This kind of inhibition can be overcome by increasing the concentration of substrate

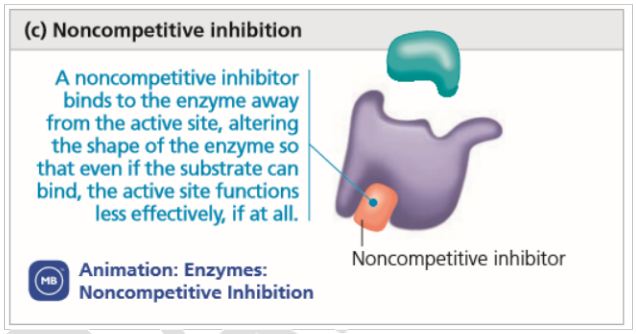
يمكن التغلب على هذا النوع من المثبطات عن طريق زيادة تركيز المواد.

RANA ABBADI

2) Noncompetitive inhibitors: do not directly compete with the substrate to bind to the enzyme at the active site but by binding to another part of the enzyme.

المثبطات غير التنافسية : لا تنافس هذه المثبطات الركيزة على الارتباط بالموقع النشط للانزيم مباشرة إنما تثبط عمل الانزيم عن طريق الارتباط بموقع آخر على الانزيم.

✓ This interaction causes the enzyme molecule to change its shape in such a way that the active site becomes less effective at catalyzing the conversion of substrate to product.



يسبب هذا الارتباط تغيير شكل البروتين مما يقلل من كفاءة الموقع النشط في تحفيز تحول المتفاعلات إلى نواتج.

- **Irreversible inhibitors:**

✓ Toxins and poisons

- تعمل العديد من السموم كمثبطات غير منعكسة للانزيمات.

(A) Sarin, a nerve gas, binds covalently to the group on the amino acid serine, which is found in the active site of acetylcholinesterase, an enzyme important in the nervous system.

سارين ، وهو غاز عصبي ، يرتبط بشكل تساهمي بالمجموعة الموجودة في سيرين، والتي توجد في الموقع النشط لإستيل كولينستراز ، وهو إنزيم مهم في الجهاز العصبي.

(B) Pesticides DDT and parathion, inhibitors of key enzymes in the nervous system.

تعد المبيدات الحشرية DDT والباراثيون ، مثبطات الإنزيمات الرئيسية في الجهاز العصبي.

✓ Many antibiotics are inhibitors of specific enzymes in bacteria. For instance, penicillin blocks the active site of an enzyme that many bacteria use to make their cell walls.

لعديد من المضادات الحيوية هي مثبطات لإنزيمات معينة في البكتيريا .على سبيل المثال ، يحظر البنسلين الموقع النشط للإنزيم الذي تستخدمه العديد من البكتيريا لصنع جدران الخلايا.

➢ *Concept 6.5: Regulation of enzyme activity helps control metabolism*

• Allosteric Regulation of Enzymes

- In many cases, the molecules that naturally regulate enzyme activity in a cell behave something like reversible noncompetitive inhibitors.

في معظم الحالات ، تتصرف الجزيئات التي تنظم النشاط الإنزيمي بصورة طبيعية كمثبطات غير تنافسية منعكسة.

- These regulatory molecules change an enzyme's shape and the functioning of its active site by binding to a site elsewhere on the molecule, via non-covalent interactions.

تعمل هذه الجزيئات المنظمة على تغيير شكل الإنزيم ووظيفة الموقع النشط له عن طريق الارتباط بمكان ما (غير الموقع النشط) على الجزيء برابطة غير تساهمية.

- Allosteric regulation is the term used to describe any case in which a protein's function at one site is affected by the binding of a regulatory molecule to a separate site.

يصف التنظيم التفارغي الحالات التي تتأثر فيها وظيفة البروتين في موقع معين (الموقع النشط) نتيجة لارتباط الجزيئات المنظمة في موقع منفصل.

• Allosteric Activation and Inhibition التنشيط و التثبيط التفارغي

- Most enzymes known to be allosterically regulated are constructed from two or more subunits, each composed of a polypeptide chain with its own active site.

تعرف بعض الانزيمات بتنظيمها التفارغي ، بحيث تتألف من وحدتين أو أكثر يحتوي كل منها على سلسلة عديد الببتيد في الموقع النشط لها.

- In allosteric regulation, the regulator binds to a site known as the regulatory site.

في التنظيم التفارغي، يرتبط الجزيئ المنظم في موقع يعرف باسم regulatory site.

- An allosteric enzyme has more than one subunit. It has two different shapes: one active and the other is inactive.

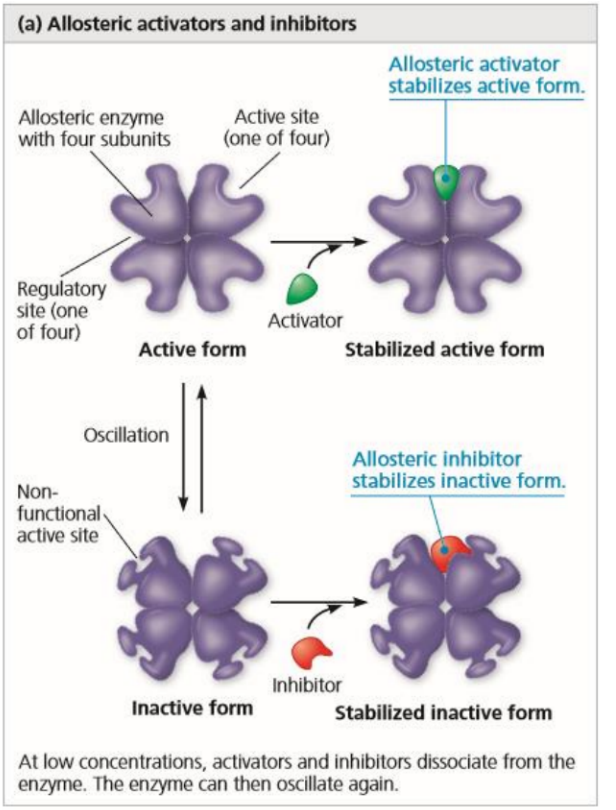
يتكون الانزيم الالوستيري من أكثر من وِحدة. يمتلك الانزيم شكلين مختلفين أحدهم فعال والآخر غير فعال.

- The binding of an activator to a regulatory site stabilizes the shape that has functional active sites, whereas the binding of an inhibitor stabilizes the inactive form of the enzyme.

يعمل ارتباط الجزيء المنشط بالموقع المنظم على المحافظة على الشكل الفعال للموقع النشط ، بينما يعمل ارتباط الجزيء المثبط بالموقع المنظم على المحافظة على الشكل غير الفعال للانزيم.

- Through this interaction of subunits, a single activator or inhibitor molecule that binds to one regulatory site will affect the active sites of all subunits

يؤثر ارتباط جزيء واحد في أحد المواقع المنظمة على جميع المواقع النشطة لكل وحدات الانزيم.



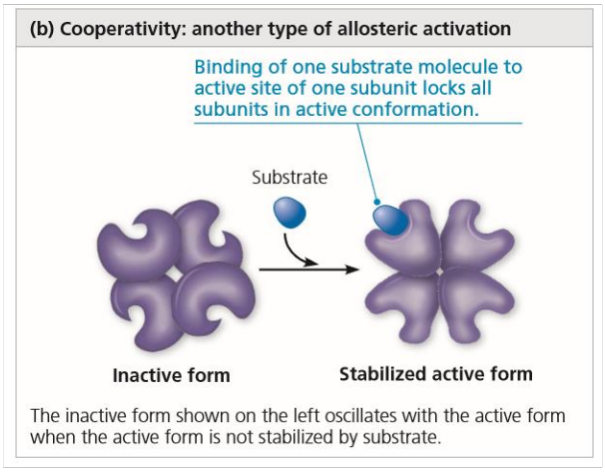
➲ **Another kind of allosteric regulation is cooperativity.**

- A substrate molecule binding to one active site in a multi-subunit enzyme triggers a shape change in all the subunits, thereby increasing catalytic activity at the other active sites

يسبب ارتباط جزيء المادة المتفاعلة في أحد المواقع النشطة لوحدة من الوحدات المكونة لإنزيم متعدد تغيير أشكال جميع الوحدات و بالتالي زيادة النشاط التحفيزي لجميع الوحدات الأخرى.

- Cooperativity: a mechanism that amplifies the response of enzymes to substrates: One substrate molecule primes an enzyme to act on additional substrate molecules more readily.

التعاونية: آلية تضخيم استجابة الإنزيمات للمواد المتفاعلة: يقوم جزيء متفاعل بتهيئة الإنزيم للعمل على الجزيئات المتفاعلة الإضافية بسهولة أكبر.



- Example of coopertaivity:

✓ Hemoglobin which made up of four subunits, each with an oxygen-binding site, the binding of an oxygen molecule to one binding site increases the affinity for oxygen of the remaining binding sites.

يتكون الهميوغلوبين من أربع وحدات تمتلك كل منها موقع خاص بارتباط الأكسجين ، يسبب ارتباط جزيء من الأكسجين في أحد هذه المواقع زيادة ألفة المواقع الأخرى تجاه الأكسجين.

∝ Where oxygen is at high levels, such as in the lungs or gills, hemoglobin's affinity for oxygen increases as more binding sites are filled.

عندما يكون تركيز الاوكسجين عالي (في الرئة مثلاً)، تزداد ألفة الهيموغلوبين للأوكسجين كلما امتلأت مواقع الارتباط.

∝ In oxygen-deprived tissues, however, the release of each oxygen molecule decreases the oxygen affinity of the other binding sites, resulting in the release of oxygen where it is most needed.

في الأنسجة التي يكون فيها تركيز الأوكسجين قليل، يتسبب خروج الأوكسجين من مواقع الارتباط في الهيموغلوبين إلى تقليل الفة هذه المواقع للاوكسجين.

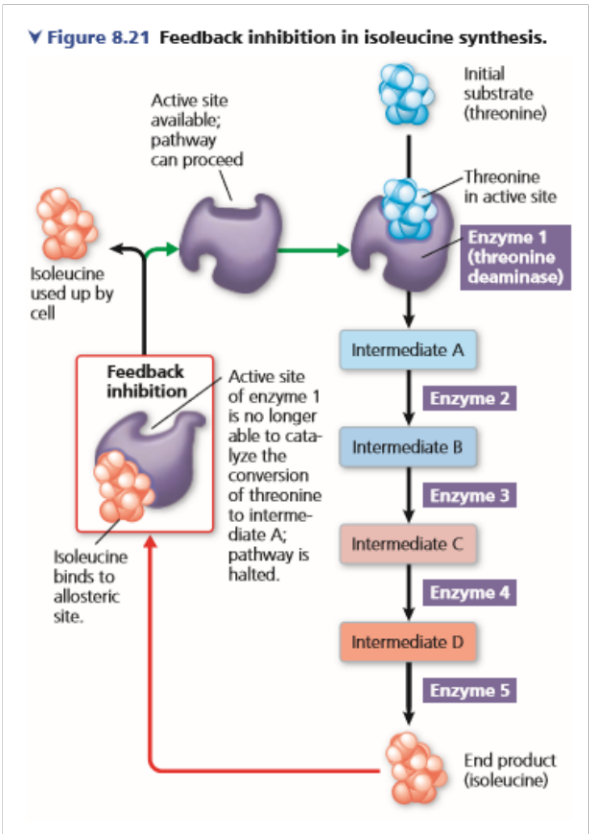
• Feedback Inhibition

- Feedback inhibition: in which a metabolic pathway is halted by the inhibitory binding of its end product to an enzyme that acts early in the pathway.

التغذية الراجعة السلبية: يتم فيها إيقاف مسار عملية أيض محددة من خلال ارتباط ناتج هذه العملية في أحد المواقع المثبطة للانزيم الذي يعمل في مراحل مبكرة ضمن هذه المرحلة.

- Some cells use this five-step pathway to synthesize the amino acid isoleucine from threonine, another amino acid.

يوضح الشكل المجاور مراحل تصنيع الحمض الأميني الايزوليوسين ، حيث تكون بداية هذه العملية ارتباط الحمض الأميني Threonine بالموقع النشط لانزيم يسمى Threonine deaminaseثم تحويله إلى عدة وسائط بفعل انزيمات مختلفة.



RAMA ABADI

- As isoleucine accumulates, it slows down its own synthesis by allosterically inhibiting the enzyme for the first step of the pathway.

عند تراكم حمض الايزوليوسن في الخلايا يتم تثبيط مسار إنتاجه من خلال ارتباط الايزوليوسن "الناتج النهائي" بموقع آخر غير الموقع النشط Allosteric site لإنزيم Threonine deaminase.

- Feedback inhibition thereby prevents the cell from making more isoleucine than is necessary and thus wasting chemical resources.

تقوم التغذية الراجعة السلبية بمنع الخلية من انتاج المزيد من الايزولوسين حتى لا يتم اهدار الموارد الكيميائية في الخلية.

Localization of Enzymes within the Cell

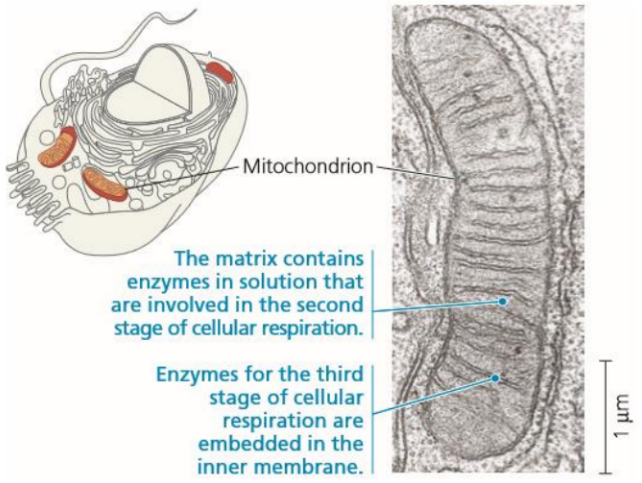
- Some enzymes are grouped into complexes, some are incorporated into membranes, and some are contained inside organelles, increasing the efficiency of metabolic processes.

تتجمع بعض الإنزيمات مع عضها البعض أو قد تتواجد في الأغشية الخلوية ، بعض منها يكون متواجد داخل العضيات الخلوية بالتالي تزيد فعالية عمليات الأيض فيها.

- Some enzymes and enzyme complexes have fixed locations within the cell and act as structural components of particular membranes. Others are in solution within particular membrane enclosed eukaryotic organelles, each with its own internal chemical environment. For example, in eukaryotic cells, the enzymes for the second and third stages of cellular respiration reside in specific locations within mitochondria.

بعض الانزيمات تتواجد في مواقع ثابتة داخل الخلية بحيث تعمل كمكونات هيكلية لأغشية معينة، انزيمات أخري تتواجد في محلول داخل عضية معينة ، كل مع بيئته الكيميائية الداخلية .على سبيل المثال ، في الخلايا حقيقية النواة ، توجد إنزيمات المرحلتين الثانية والثالثة من التنفس الخلوي في أماكن محددة داخل الميتوكوندريا.

Figure 8.22 Organelles and structural order in metabolism.
Organelles such as the mitochondrion (TEM) contain enzymes that carry out specific functions, in this case the second and third stages of cellular respiration.



RAMA ARBAD