AL-Manara University
Faculty of Pharmacy

مقدمة إلى الاستقلاب
Introduction to Metabolism

Lecture 1

Dr.Rama IBRAHIM
PhD Paris-11 university
2023-2024

مقدمة عامة حول عمليات الاستقلاب (التمثيل الغذائي)

- **الاستقلاب Metabolism: هو مجمل التفاعلات الكيميائية الحيوية التي تقوم بها الخلايا الحية.**
- **يصف الاستقلاب المسارات الاستقلابية التي تخضع لها الجزيئات الكيميائية الحيوية، والعلاقات المتبادلة بينها، والآليات التي تنظم تدفق المستقلبات والمركبات الوسطية عبر المسارات الاستقلابية.**
- **تقسم العلميات الاستقلابية إلى ثلاث فئات:**

1. **مسارات ابتنائية Anabolic pathways (عمليات بناء):** تهدف إلى تصنيع المركبات الحيوية وتحتاج إلى طاقة (ماصة للطاقة endergonic).
2. **مسارات تقويضية Catabolic pathways (عمليات هدم):** تهدف إلى تحطيم الجزيئات الكيميائية الحيوية، وتتضمن عادةً تفاعلات أكسدة Oxidative reactions (ناشرة للطاقة exergonic).
3. **المسارات المختلطة Amphibolic pathways :** "مفترق طرق Crossroads" للاستقلاب، و صلة وصل بين المسارات الابتنائية والتقويضية، على سبيل المثال، حلقة حمض الليمون Citric acid cycle (حلقة كريبس).

Abnormal metabolism may result from nutritional deficiency, enzyme deficiency, abnormal secretion of hormones, or the actions of drugs and toxins.

How do chemical reactions proceed?

- The **chemical reactions of metabolism** are organized into metabolic pathways, in which one chemical is transformed into another by a sequence of enzymes.

- **Enzymes** are crucial to metabolism because they allow organisms to drive desirable but thermodynamically unfavorable reactions by coupling them to favorable ones. Enzymes also allow the **regulation** of metabolic pathways in response to changes in the cell's environment or signals from other cells.

❖ تتحدد العمليات الاستقلابية بأكملها في خلية ما بتسلسل المجين الذي يشفر لأنزيمات هذه الخلية.

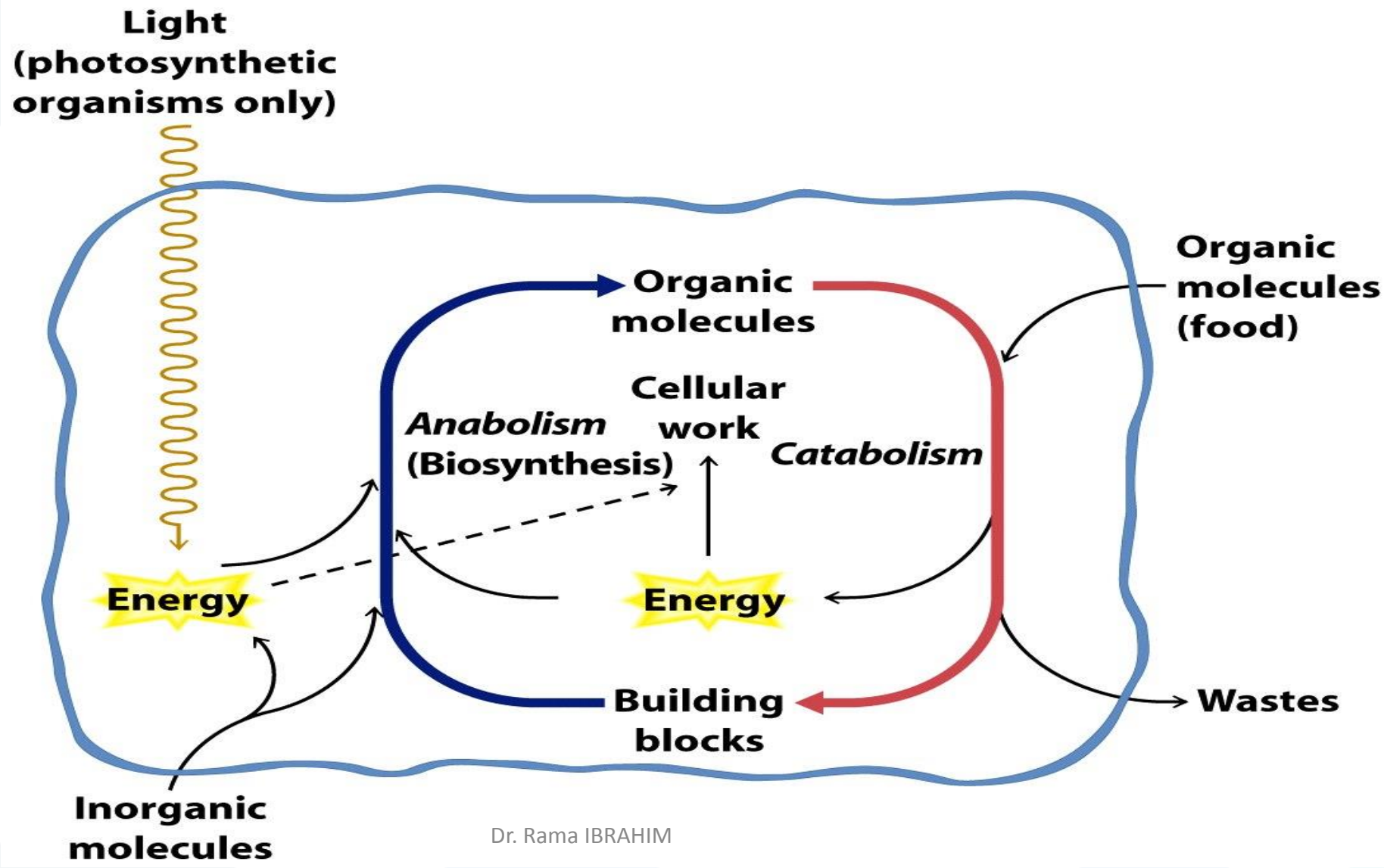
❑ **على سبيل المثال:**

1. تحتوي الإشريكية القولونية *E.coli* على 900 جينًا يشفر للإنزيمات المشاركة في 130 مسار استقلابي مختلف. تمثل هذه الجينات حوالي 21% من مجمل الجينات الموجودة في الجينوم.
2. خميرة البيرة *Saccharomyces cerevisiae* هي كائن حي وحيد الخلية من مملكة الفطريات يحتوي جينومه على 5900 جينًا مشفرًا للبروتين، من بينها، 1200 (20%) يشفر للإنزيمات المشاركة في الاستقلاب الوسيط وإنتاج الطاقة.
3. العدد الدقيق للجينات اللازمة لعمليات الاستقلاب الأساسية في **الإنسان** غير معروف، تقدر بحوالي 5000 مورثة من أصل مايقارب 30000 مورثة للجينوم البشري.

❖ هناك خمسة حقائق مشتركة بين الكائنات الحية فيمايخص عملية التمثيل الغذائي:

1. تحافظ الكائنات الحية أو الخلايا على **تراكيز داخلية محددة** من الشوارد غير العضوية، والمستقلبات، والإنزيمات. توفر **أغشية الخلايا الحاجز** المادي الذي يفصل مكونات الخلية عن البيئة المحيطة.
2. تستخلص الكائنات الحية **الطاقة من مصادر خارجية** لتحفيز تفاعلاتها المستهلكة للطاقة. تستمد الكائنات الحية التي تقوم بعملية التركيب الضوئي الطاقة من تحويل الطاقة الشمسية إلى طاقة كيميائية. تحصل الكائنات الحية الأخرى على الطاقة من تناول وتقويض المركبات المنتجة للطاقة.
3. يتم تحديد المسارات الاستقلابية في كل كائن حي من خلال **الجينات** التي يحتوي عليها الجينوم الخاص به.
4. تتفاعل الكائنات الحية والخلايا مع بيئتها. يجب أن تكون **أنشطة الخلايا موجهة تبعاً لتوفر الطاقة**. تنمو الكائنات الحية وتتكاثر عندما يكون إمداد الطاقة من البيئة وفيرًا، في حين أنه عندما يكون إمداد الطاقة من البيئة محدودًا، يمكن تلبية متطلبات الطاقة مؤقتًا باستخدام الطاقة الداخلية أو من المخازن أو عن طريق إبطاء معدلات الاستقلاب كما هو الحال في السبات أو تكوين البذور. في معظم الحالات إذا طال النقص في موارد الطاقة تموت الكائنات الحية.
5. لاتعد الجزيئات الحيوية ثابتة في خلايا الكائنات الحية، حيث أن العديد من مكونات الخلية يتم تصنيعها وتحللها بشكل مستمر. بمعنى آخر **تخضع الخلايا لعملية تدوير لمكوناتها** على الرغم من أن تراكيزها قد تظل ثابتة تقريبًا. تتغير تراكيز بعض المركبات استجابة للتغيرات في الظروف الخارجية أو الداخلية.

Anabolism and catabolism



Terminology مصطلحات

❖**METABOLISM الاستقلاب**

The network of chemical reaction carried by living cell

❖**METABOLITES المستقلبات**

Small molecules that are intermediates in the degradation or biosynthesis of biopolymers

❖**INTERMEDIARY METABOLISM الاستقلاب الوسيط**

The reactions involving these low-molecular-weight molecules (intermediates)

❖**ANABOLIC REACTIONS تفاعلات البناء**

Those responsible for the synthesis of all compounds needed for cell maintenance, growth, & reproduction.

❖**CATABOLIC REACTIONS تفاعلات الهدم**

Degradation of large molecules to produce small ones and energy or small molecules to inorganic products

خصائص عامة للسبل الاستقلابية

A- Pathways are sequences of reactions.

- A metabolic pathway is a **series of reactions** where the product of one reaction became the substrate for the next reaction.
- Some metabolic pathways may consist of **only two steps** while others may be **a dozen steps** in length.
- Cellular pathways are **interconnected** in ways that make it difficult to pick a beginning & end.
- **Individual metabolic pathways can take different forms:**

a) A linear metabolic pathway

b) A cyclic metabolic pathway

c) A spiral metabolic pathway

- Each type of pathway may have **branch points** where metabolites enter or leave.

a) سبل استقلابية خطية Linear metabolic pathway :

يعد الاصطناع الحيوي للسيرين مثالاً عن التفاعلات الخطية المستقلة المحفزة بالأنزيمات.
يعد الناتج في كل مرحلة ركازةً للمرحلة التالية.

3-Phosphoglycerate

↓

3-Phosphohydroxypyruvate

↓

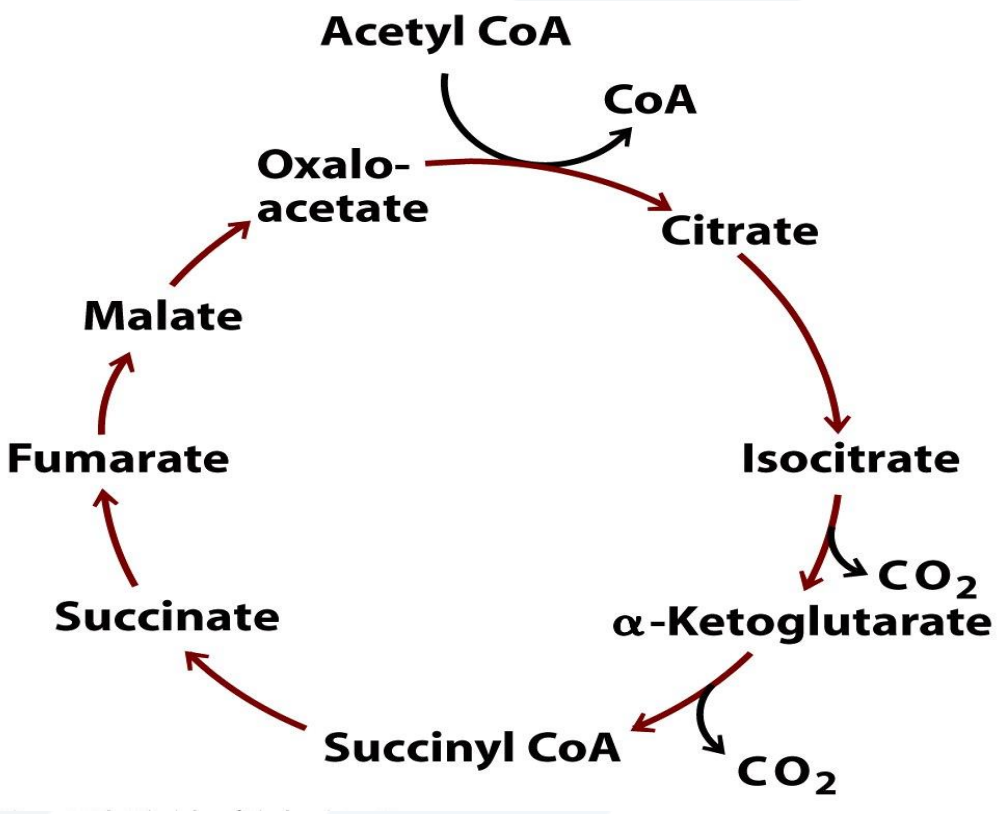
3-Phosphoserine

↓

Serine

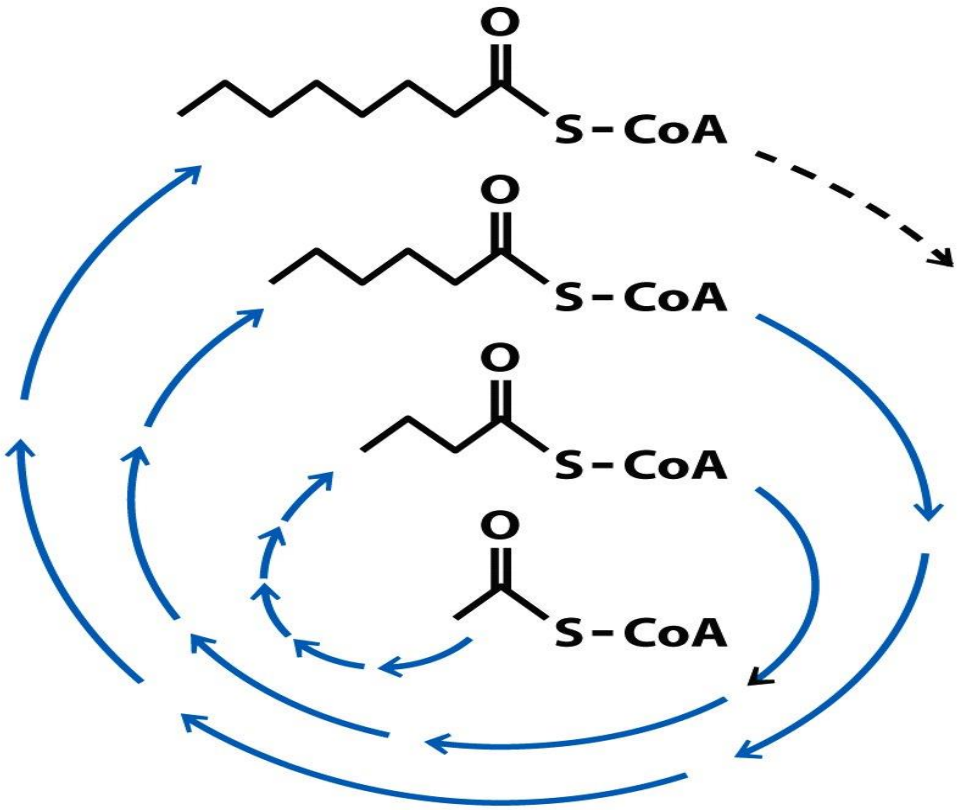
b) سبل استقلابية حلقية Cyclic metabolic pathway :

تعد دورة حمض الليمون (حلقة كريبس) مثالاً على السبل الاستقلابية الحلقية. تعتبر أيضاً سلسلة من التفاعلات المحفزة بالأنزيمات إلا أنها تشكل حلقة مغلقة. يتم استقلاب Acetyl-CoA ضمن هذا السبيل مع تجديد للمركبات الوسطية في كل دورة من الحلقة.



c) سبل استقلابية حلزونية Spiral metabolic pathway :

يعد الاصطناع الحيوي للحموض الدسمة مثالاً على السبل الاستقلابية الحلزونية. في هذا النوع من السبل تُستخدم الأنزيمات نفسها لتطويل أو تقصير جزيء معين.
تتبع جميع تفاعلات البلمرة polymerization الآلية ذاتها لسبل الاستقلاب الحلزونية.



B- Metabolism proceeds by discrete steps.

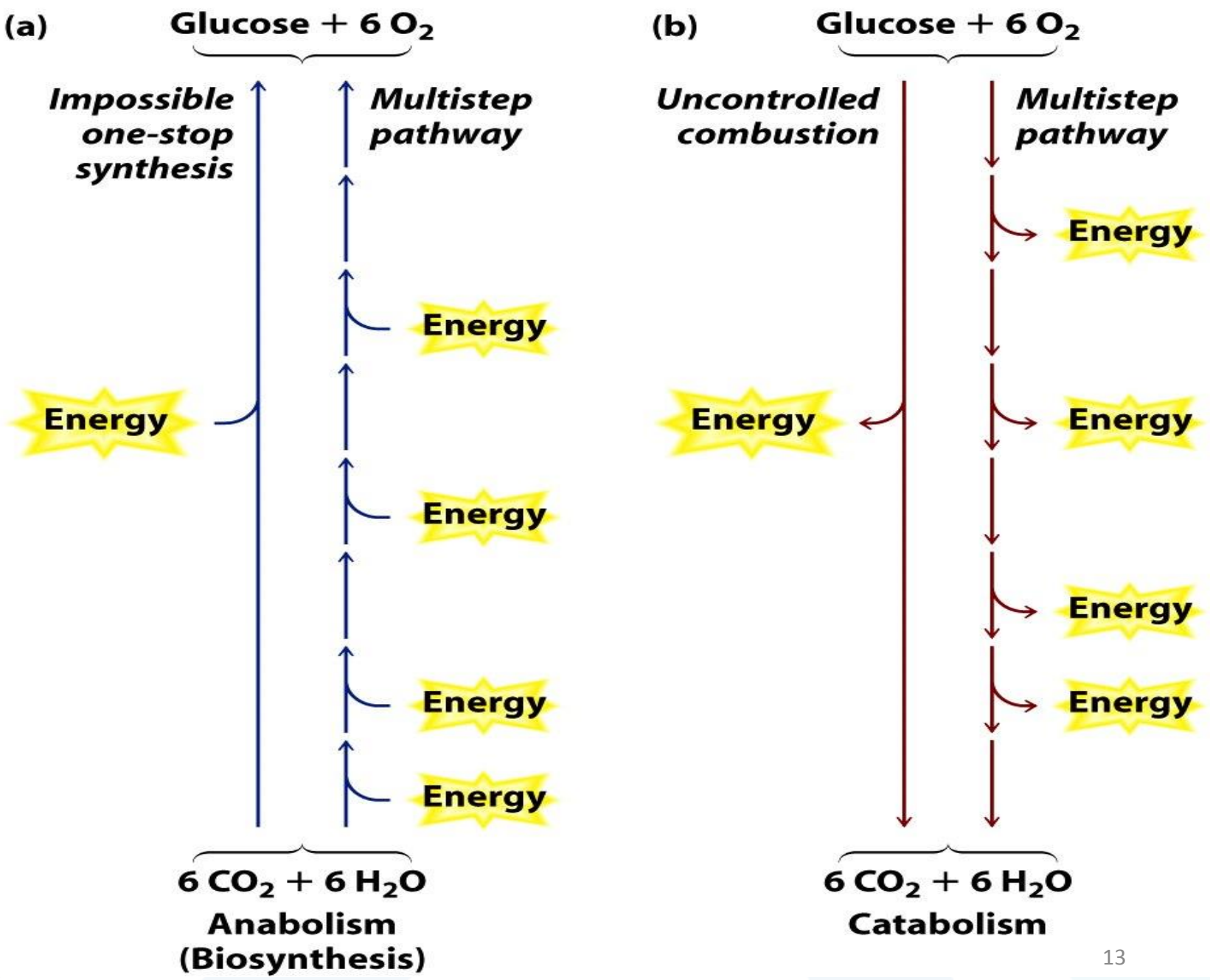
لماذا تحتاج الخلية إلى تفاعلات عديدة لاصطناع أو تقويض إحدى جزيئاتها الحيوية؟

- السبب الأول هو **نوعية التفاعلات المحدودة للأنزيمات**، حيث يستطيع كل أنزيم الارتباط غالباً بركازة واحدة فقط والقيام بنوع واحد من التفاعلات الكيميائية على هذه الركازة (تحطيم أو تشكيل عدد قليل من الروابط التساهمية أو نقل مجموعة وظيفية واحدة)، وبالتالي تعود المراحل العديدة لعملية استقلابية ما إلى محدودية الأنزيمات والتفاعلات التي تستطيع القيام بها كل منها.

- السبب الثاني هو الحاجة **لضبط كل من مدخلات الطاقة ومخرجاتها** أثناء التفاعل. يتم حمل الطاقة أثناء التفاعل من قبل جزيئات مانحة أو مستقبلة للطاقة (ATP, NADH...). عادة لايمكن نقل مايزيد عن 60 كيلوجول مول-1 في تفاعل واحد وبالتالي تتطلب مسارات الاصطناع الحيوي أو التقويض للجزيئات عالية الطاقة نقل الطاقة في نقاط متعددة.

(a) The synthesis of glucose from carbon dioxide and water requires the input of ~**2900 kJ mol-1** of energy. It is not thermodynamically possible to synthesize glucose in a single step

(b) Much of the energy released during the catabolism of glucose to carbon dioxide and water, which releases the same **2900 kJ mol-1** is transferred to individual acceptors one step at a time rather than being released in one grand, inefficient explosion.



C- Metabolic pathway are regulated.

- تعتبر عمليات الاستقلاب **عمليات منظمة Regulated** بشكل كبير.
- تتفاعل الكائنات الحية مع الظروف البيئية المتغيرة مثل توفر الطاقة أو العناصر الغذائية أو التعديلات الجينية المبرمجة (كالتطور الجنيني أو التكاثر).
- تختلف استجابات الكائنات الحية للظروف المتغيرة من حيث **درجة التعديل الاستقلابي** (تغييرات صغيرة أو جذرية)، **عدد المسارات التي يتم تعديلها** (عدد قليل أو كبير من المسارات) **والوقت اللازم للاستجابة** (من أقل من ثانية إلى ساعات).
- يتم عادةً التحكم بمعدل تفاعل استقلابي ما من خلال **تعديل فعالية الأنزيم** المحفز لهذا التفاعل (إيجاباً أو سلباً).

تنظيم الفعالية الأنزيمية

❖من فوائد الانزيمات إمكانية تعديل فعاليتها التحفيزية أثناء العمليات الاستقلابية, وذلك من خلال:

1. **تعديل بطيء Slow control:** من خلال التحكم بكمية الأنزيم عبر عمليات الاصطناع أو التقويض.
2. **تعديل سريع Rapid control:** وذلك من خلال تنظيم الفعالية الانزيمية بشكل عكوس وتدعى هذه الانزيمات بالأنزيمات القابلة للتنظيم Regulated enzymes.

✓ **تُعرَّف إذاً الانزيمات القابلة للتنظيم** بأنها انزيمات يمكن تعديل فعاليتها بما يؤثر على معدل إنجاز التفاعل الانزيمي (زيادة أو نقصان).

✓ تتواجد الأنزيمات القابلة للتنظيم في معظم سبل الاستقلاب الخلوي, وبالتالي فإنها تسمح للخلية بأن تعدل عملياتها الاستقلابية تبعا لتغيرات البيئة المحيطة.

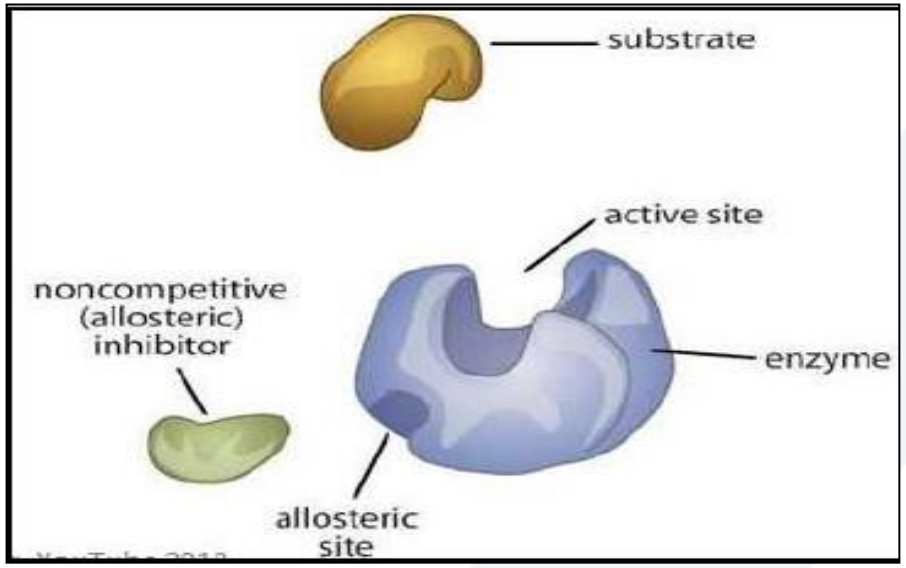
❖ **يمكن تنظيم الفعالية الأنزيمة بأحد طريقتين:**

1. **التنظيم بالتعديلات التفارغية اللاتساهمية Allosteric modulation.**
2. **التنظيم بتشكيل روابط تساهمية Covalent modification.**

1) التنظيم التفارغي Allosteric modulation:

تُعرف **الانزيمات التفارغية** بأنها أنزيمات تملك موقع ارتباط مختلف عن الموقع الفعال, يدعى بالموقع التفارغي أو الموقع المعدل , Allosteric site or regulatory site ترتبط به بعض المركبات المعدلة لفعالية الانزيم Effectors والتي قد تكون منشطات Activatorsأو مثبطات Inhibitors.

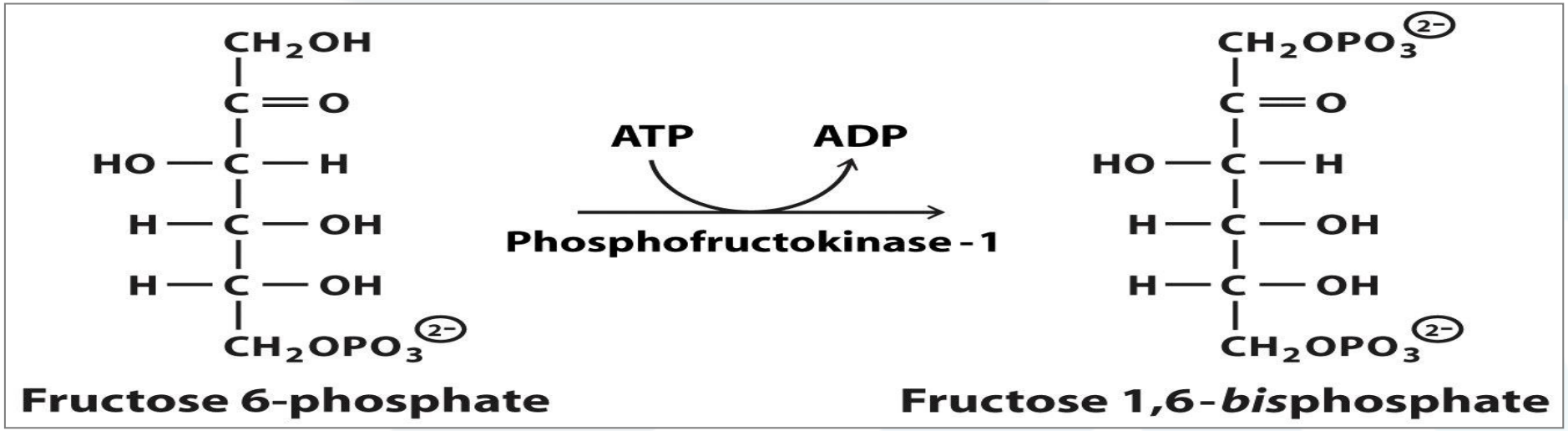
خصائص عامة للأنزيمات التفارغية



1. تتأثر فعالية الأنزيم بمعدلات تفارغية قد تكون منشطات (A) أو مثبطات (I).
2. يرتبط المعدل بالموقع التفارغي للأنزيم بروابط ضعيفة لاتساهمية Noncovalent bonds, وبالتالي يكون ارتباطه بالأنزيم قابلاً للعكس.
3. تكون الانزيمات التفارغية كبيرة الحجم, تملك بنية رابعية مكونة من عدة تحت وحدات, وكل منها تحتوي على موقع فعال وموقع تفارغي.

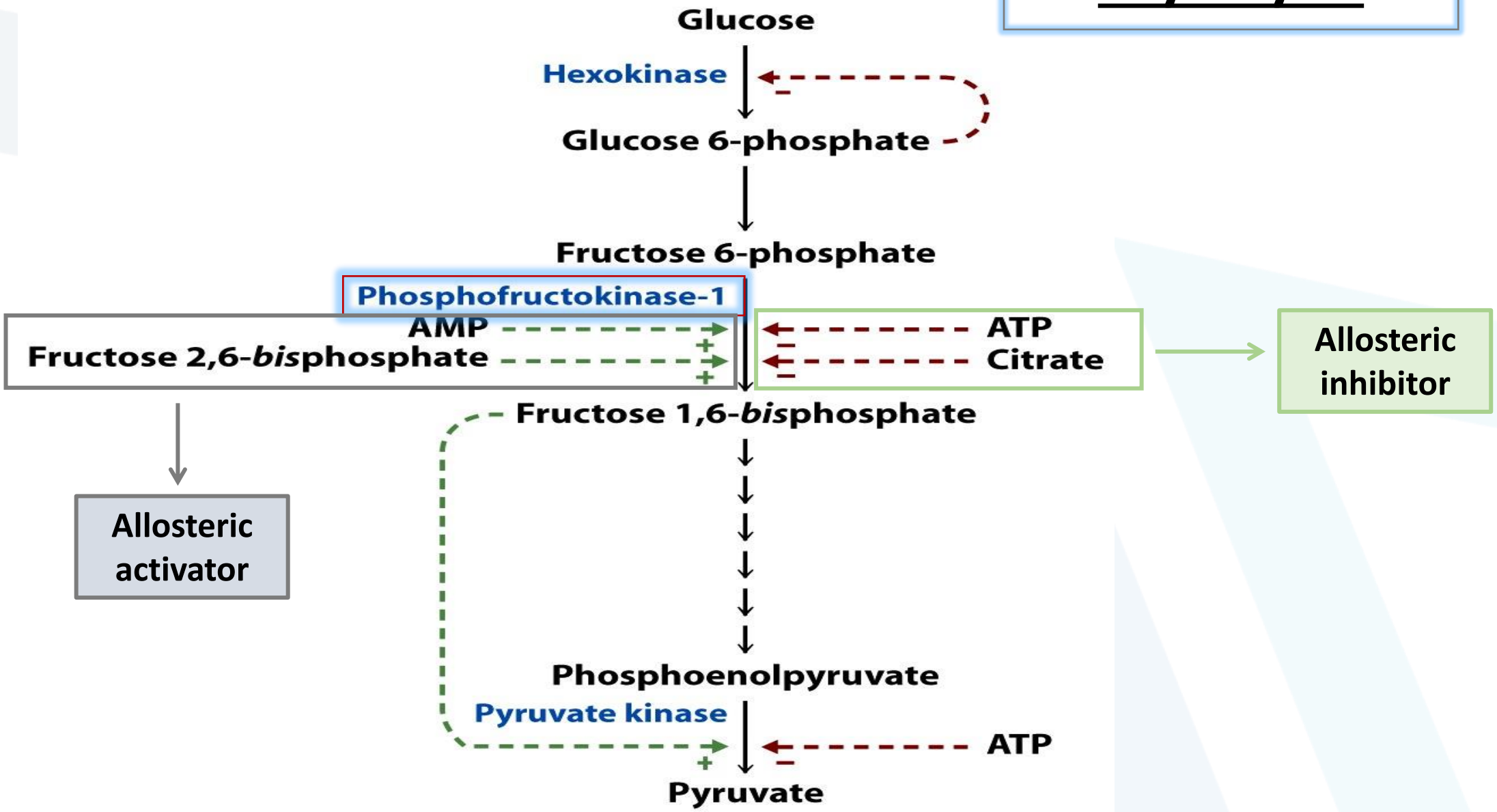
مثال عن الأنزيمات التفارغية:
أنزيم الفوسفوفركتوكيناز-1 (phosphofructokinase-1)

ينجز هذا الأنزيم المرحلة الثالثة من مراحل تحلل الغلوكوز Glycolysis

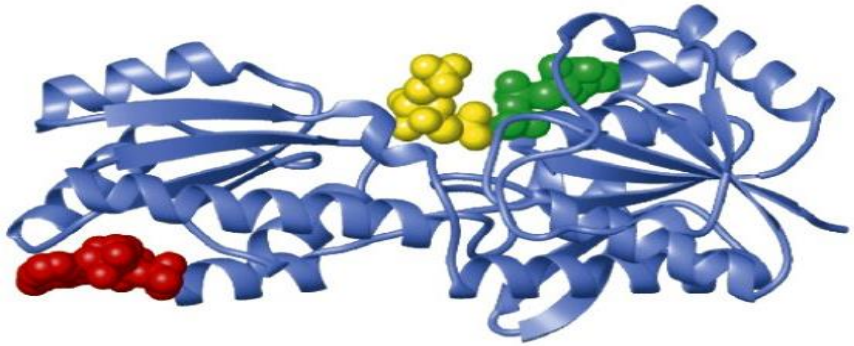


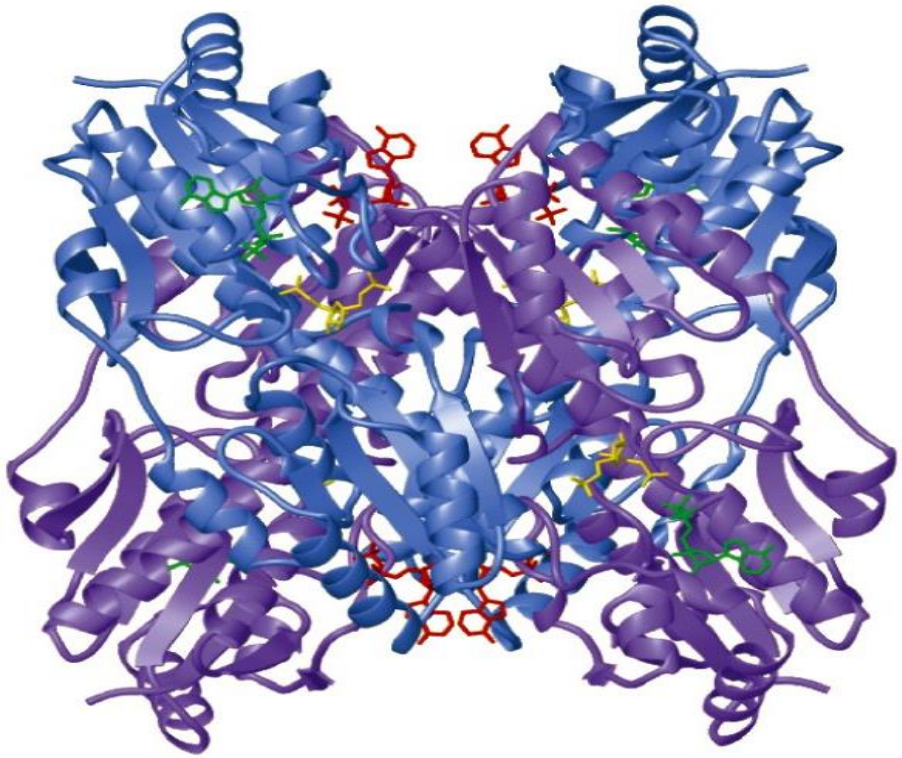
يملك أنزيم PFK1 مثبطات تفارغية (ATP و السيترات), ومنشطات تفارغية (AMP والفركتوز 2,6 بيس فوسفات).

Glycolysis


Glucose
Hexokinase
Glucose 6-phosphate
Fructose 6-phosphate
Phosphofructokinase-1
AMP
Fructose 2,6-bisphosphate
ATP
Citrate
Allosteric inhibitor
Allosteric activator
Fructose 1,6-bisphosphate
Phosphoenolpyruvate
Pyruvate kinase
ATP
Pyruvate

PFK-1 from *E. coli*





2) التنظيم بالتعديلات التساهمية Covalent modification:

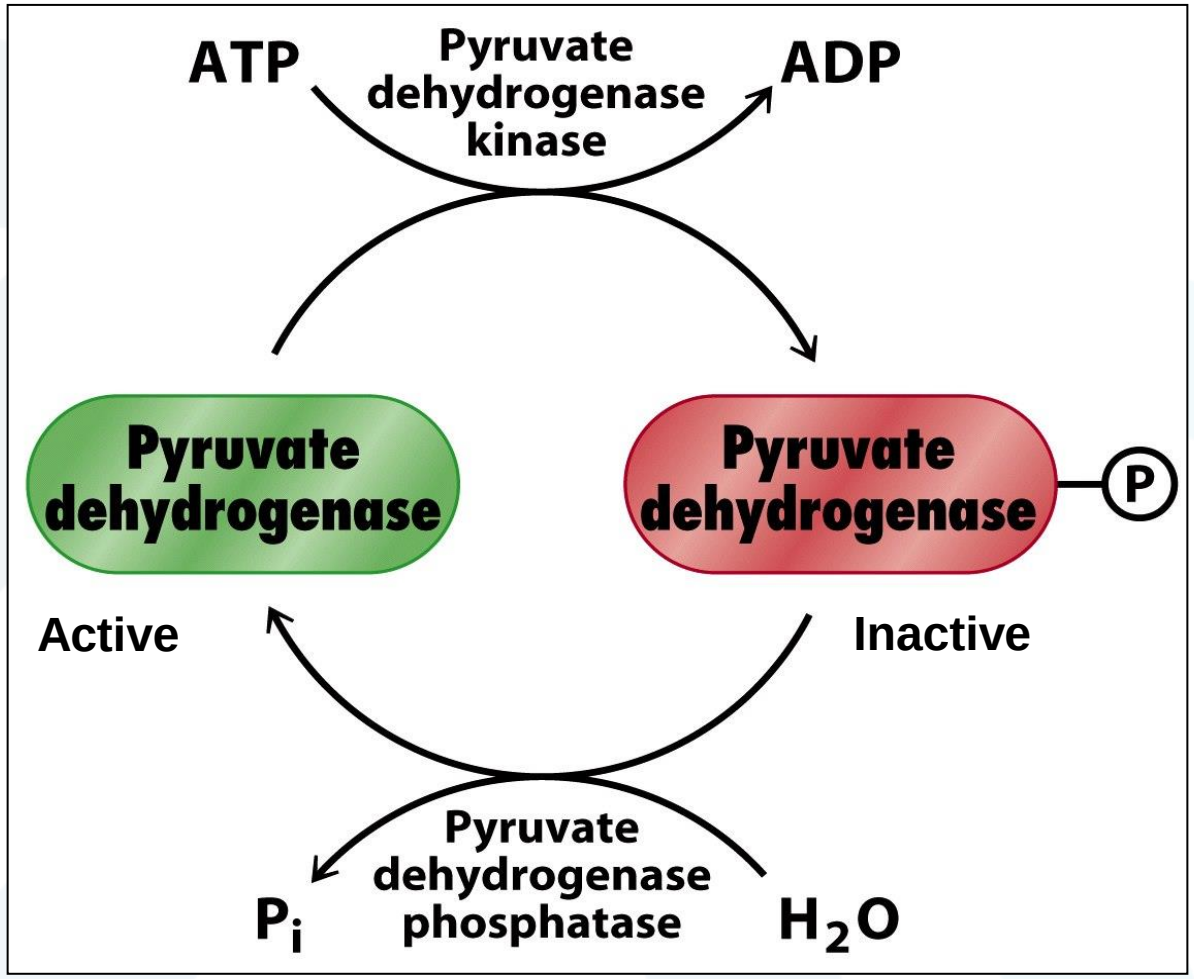
يقصد بها تنظيم فعالية الانزيمات من خلال إضافة أو إزالة مجموعات وظيفية بشكل تساهمي إلى السلسلة الببتيدية للانزيم.

خصائص عامة للتنظيم بالتعديلات التساهمية:

1) **أبطأ** من التعديل التفارغي.
2) يجب أن يكون **عكوس** لكي يتم اعتباره شكل من أشكال التعديل.
3) يتطلب **تدخل أنزيمات إضافية** من أجل إضافة الزمرة الوظيفية أو إزالتها.
4) أهم التعديلات التساهمية هي **عملية الفسفرة Phosphorylation**, أي إضافة زمرة فوسفات لواحد أو أكثر من الحموض الأمينية الحاوية على زمرة هيدروكسيل في السلسلة الببتيدية للأنزيم (سيرين, تريونين أو تيروزين).

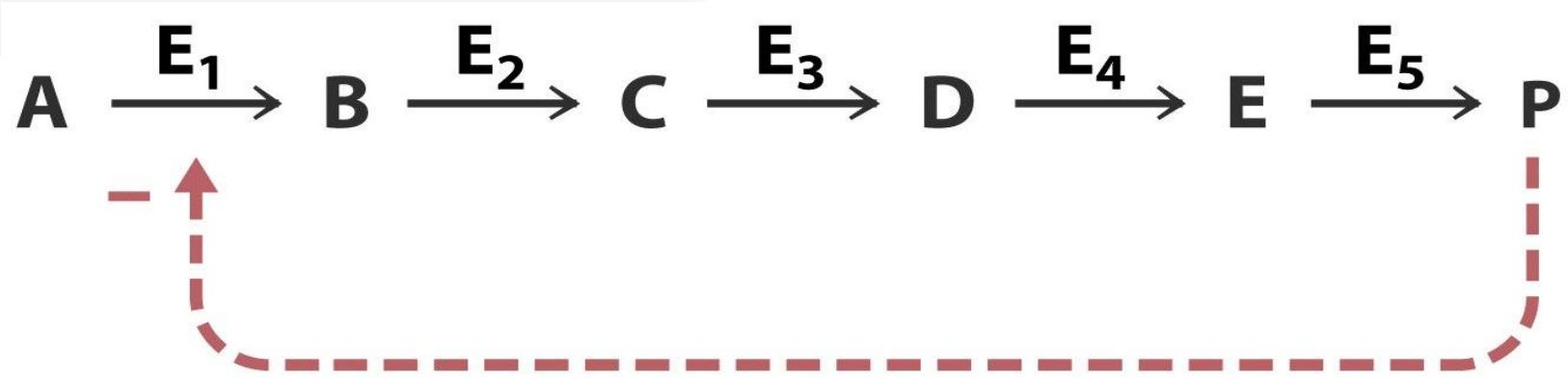
من أمثلة التنظيم بالتعديلات التساهمية: تنظيم فعالية أنزيم البيروفات ديهيدروجيناز في الثديات

- ✓ يتم تثبيط فعالية أنزيم البيروفات ديهيدروجيناز من خلال إضافة زمرة فوسفات بواسطة أنزيم البيروفات ديهيدروجيناز كيناز.
- ✓ يتم إعادة تفعيل هذا الأنزيم من خلال إزالة زمرة الفوسفات بواسطة أنزيم البيروفات ديهيدروجيناز فوسفاتاز.

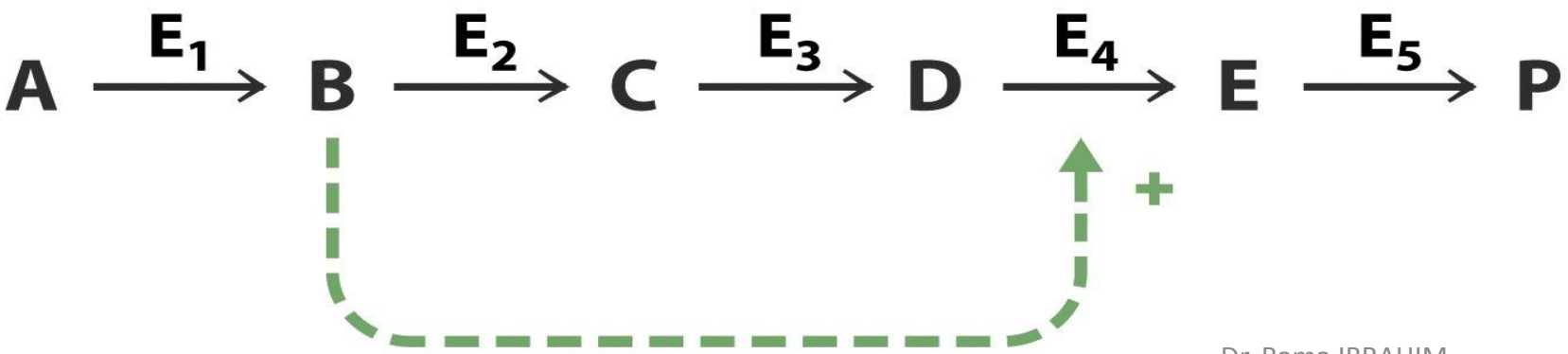


بعض أشكال تنظيم الفعالية الأنزيمية

FEED-BACK INHIBITION



FEED -FORWARD ACTIVATION



أهم السبل الاستقلابية الخلوية

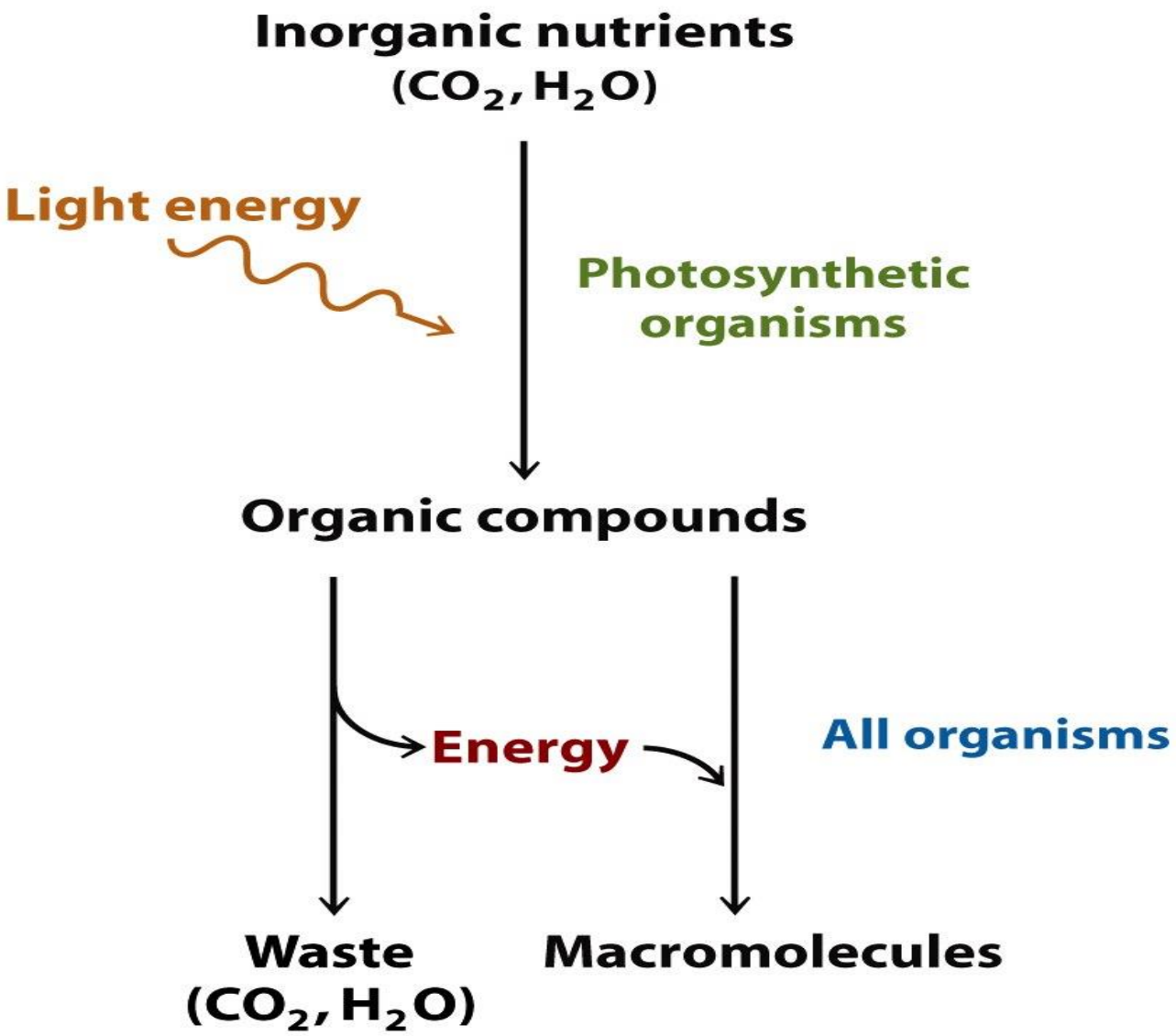
❖ **Living organisms possess very large number of metabolic pathways.**

❖ **In humans, the most important metabolic pathways are:**

- ✓ **Glycolysis - glucose oxidation in order to obtain ATP.**
- ✓ **Citric acid cycle (Krebs' cycle) - acetyl-CoA oxidation in order to obtain energy and valuable intermediates.**
- ✓ **Oxidative phosphorylation - disposal of the electrons released by glycolysis and citric acid cycle. Much of the energy released in this process can be stored as ATP.**
- ✓ **Pentose phosphate pathway - synthesis of pentoses and release of the reducing power needed for anabolic reactions.**
- ✓ **Urea cycle - disposal of NH4+ in less toxic forms**
- ✓ **Fatty acid β-oxidation - fatty acids breakdown into acetyl-CoA, to be used by the Krebs' cycle.**
- ✓ **Gluconeogenesis - glucose synthesis from smaller precursors, to be used by the brain.**

الديناميكا الحرارية للمسارات الاستقلابية

Thermodynamics of Metabolic pathways



Unnumbered figure pg 12 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Energy flow. Photosynthetic organisms capture the energy of sunlight and use it to synthesize organic compounds. The breakdown of these compounds in both photosynthetic and nonphotosynthetic organisms generates energy needed for the synthesis of macromolecules and for other cellular requirements.

Reactions kinetics حرائك التفاعلات

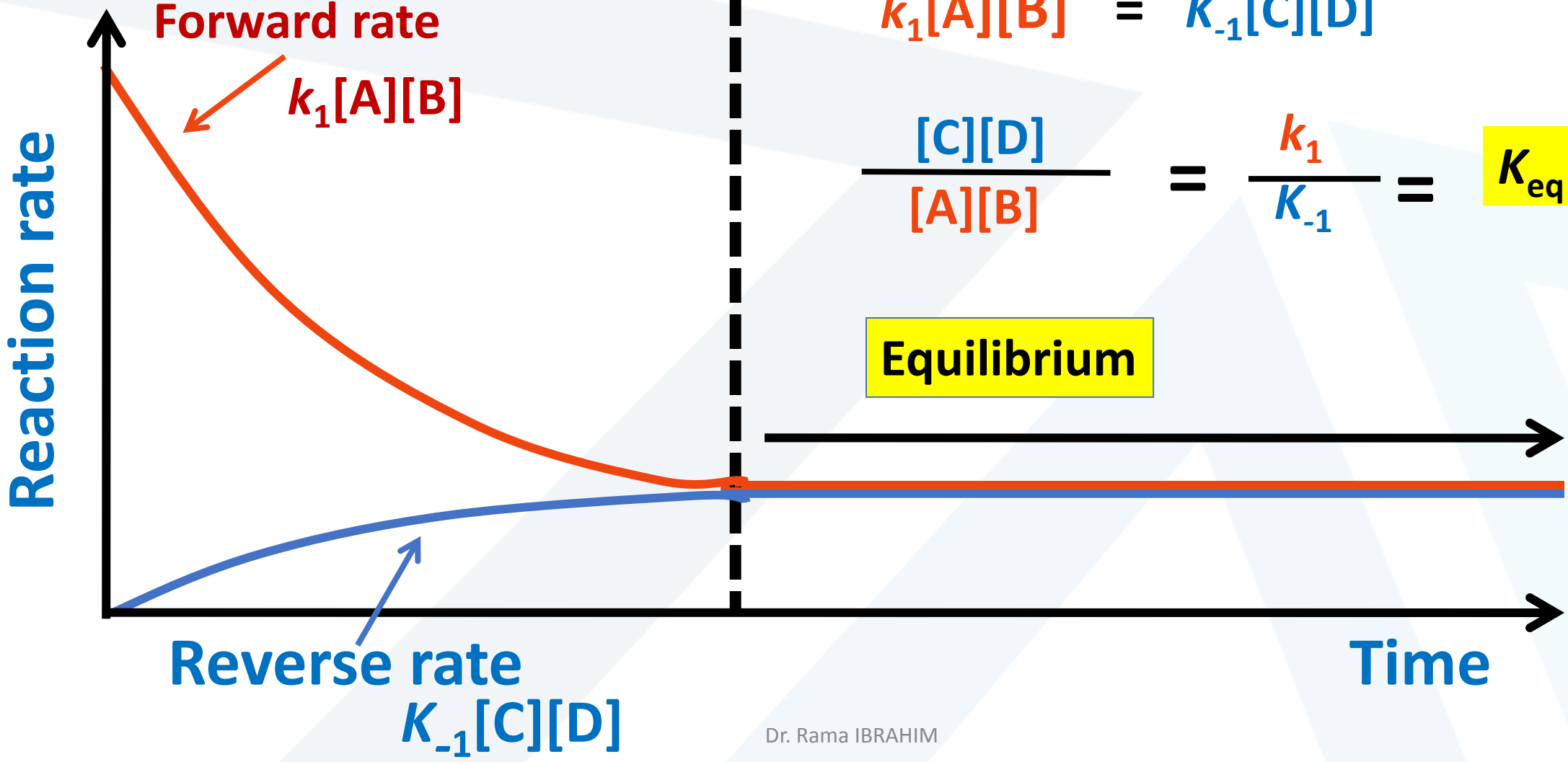
❖ Reaction rate (معدل التفاعل) & equilibrium (التوازن):

$$A + B \xrightarrow{k} C + D$$

$$\text{Rate} = k\,[A]\,[B]$$

$$A + B \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} C + D$$

Reaction Rate & Equilibrium



$$k_1[A][B] = K_{-1}[C][D]$$

$$\frac{[C][D]}{[A][B]} = \frac{k_1}{K_{-1}} = K_{eq}$$

Equilibrium

❖Reaction rate (معدل التفاعل) & equilibrium (التوازن):

$$A + B \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} C + D$$

$K_{eq} = k_1/k_{-1}$ (Equilibrium constant ثابتة التوازن)

The reaction will proceed mostly to the right or to the lift?

$K_{eq} > 1$ Shifted to the right

$K_{eq} < 1$ Shifted to the lift

$K_{eq} = 1$ Rate constants are equal

After Equilibrium: No change in concentrations but they <u>are not</u> necessarily equal!!

Bioenergetics الطاقيَّات البيولوجية

❖ Thermodynamics الدّيناميكا الحراريّة:

$$A + B \rightleftharpoons C + D$$

ΔG (Gibbs free energy change) تغيّر الطاقة الحرة

Josiah Willard Gibbs (1839–1903) was one of the greatest American scientists of the 19th century. He founded the modern field of chemical thermodynamics.

(1) $\Delta G_{reaction} = \Delta_f G_{products} - \Delta_f G_{reactants}$

(2) $\Delta G = \Delta H - T\,\Delta S$

H enthalpy (heat), **S** entropy (randomness), **T** temperature (Kelvin)

المحتوى الحراري الاعتلاج درجة الحرارة

❖ Thermodynamics الدّيناميكا الحراريّة:

$$A + B \rightleftharpoons C + D$$

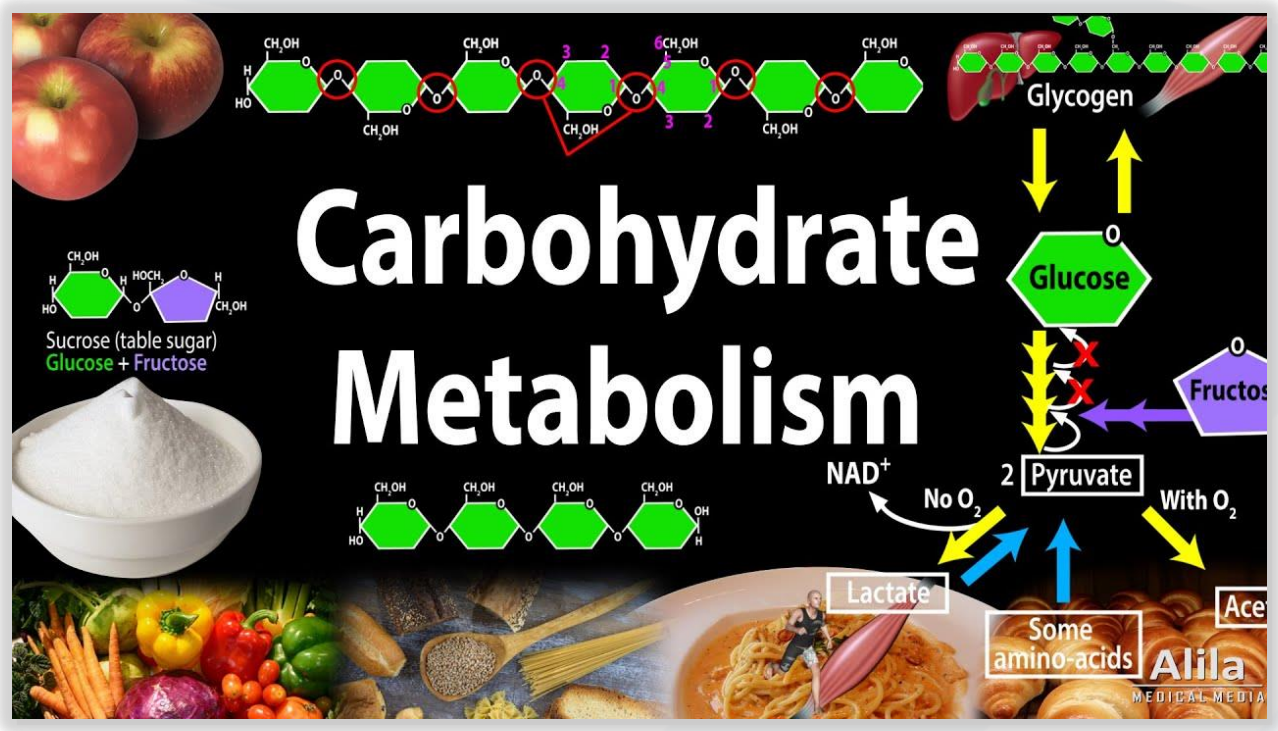
ΔG : The reaction is spontaneous or it will require energy to proceed?

$\Delta G < 0$ Spontaneous

$\Delta G > 0$ not spontaneous

$\Delta G = 0$ Equilibrium

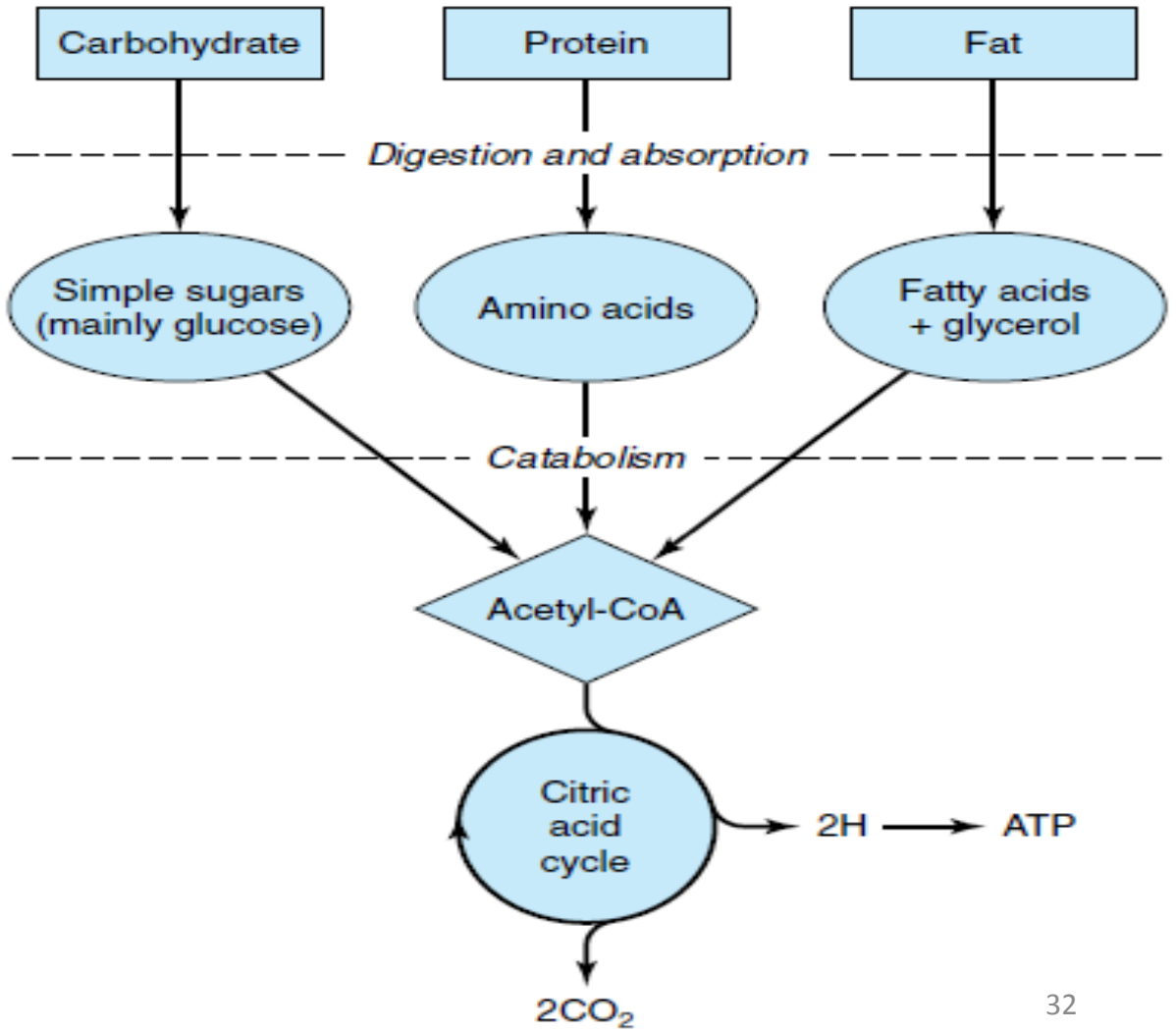
Equilibrium means the rates of the forward and reverse reactions are identical and the concentrations of the products and reactants no longer change.



استقلاب السكريات
Carbohydrate Metabolism

مسارات الاستقلاب الأساسية للمركبات الحيوية المتناولة عن طريق الغذاء

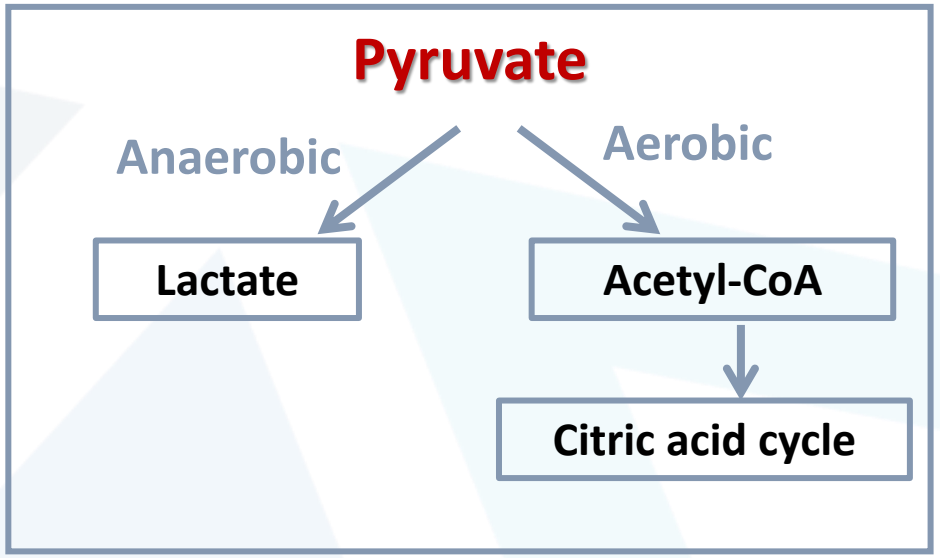
Products of digestion (glucose, fatty acids and glycerol, and amino acids) are metabolized to a common product, **acetyl-CoA**, which is then oxidized by the **citric acid cycle.**



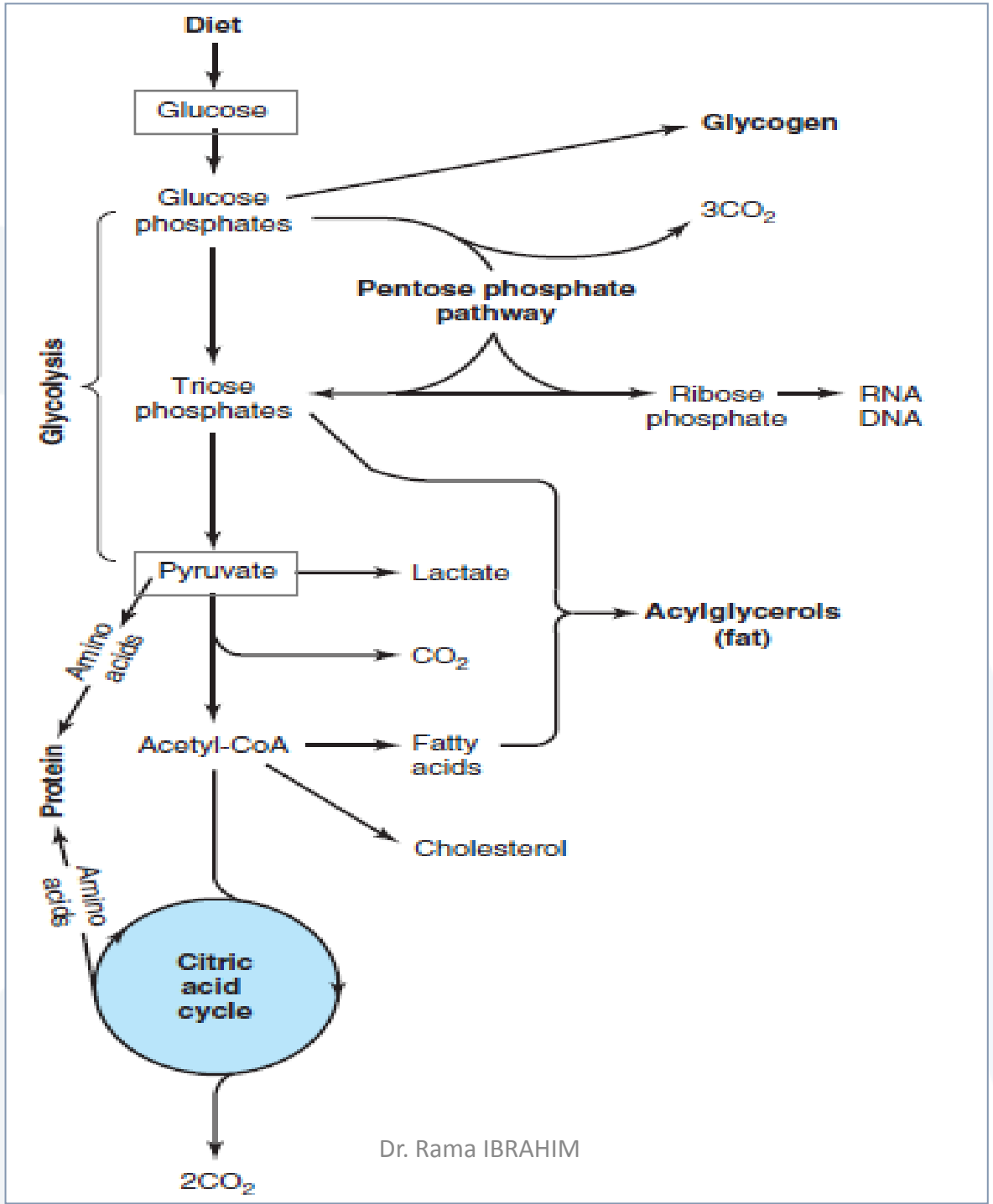
Carbohydrate metabolism العمليات الاستقلابية للسكريات

❖**Glucose is the major fuel of most tissues**.

1) **Glycolysis:** metabolism of glucose to **pyruvate**.
2) **Gycogen synthesis and glycogenolysis:** conversion to and from the storage polymer glycogen in skeletal muscle and liver.
3) **Pentose phosphate pathway** (source of NADPH and ribose).



4) **Triose phosphate:** gives rise to the glycerol moiety of triacylglycerols.
5) **Citric acid cycle**: complete the oxidation of glucose. The intermediates of Citric acid cycle are used for the synthesis of amino acids, fatty acids and cholesterol.
6) **Gluconeogenesis:** the process of forming glucose from noncarbohydrate precursors, eg, lactate, amino acids, and glycerol.

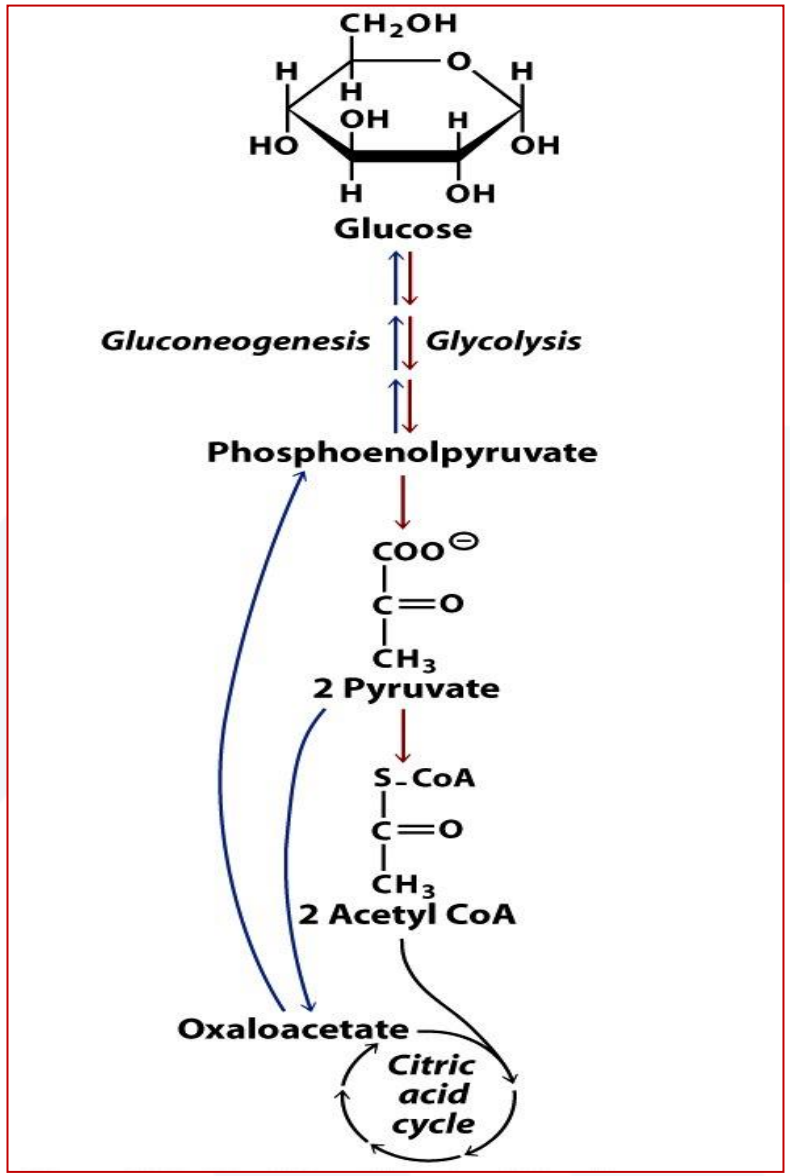

Diet
Glucose
Glycogen
Glucose phosphates
$3CO_2$
Pentose phosphate pathway
Glycolysis
Triose phosphates
Ribose phosphate
RNA
DNA
Pyruvate
Lactate
Acylglycerols (fat)
Amino acids
CO_2
Protein
Acetyl-CoA
Fatty acids
Cholesterol
Amino acids
Citric acid cycle
$2CO_2$

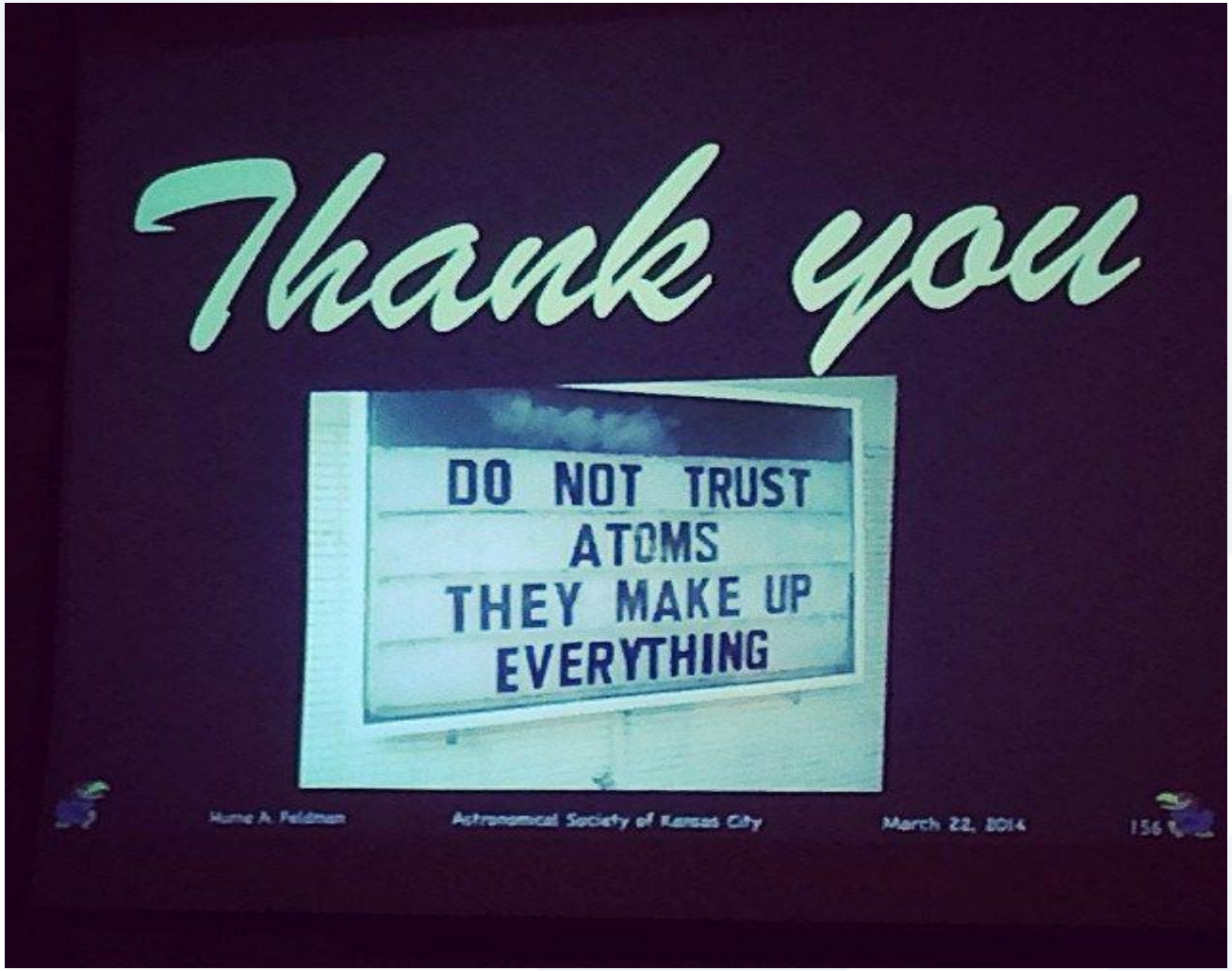
توجد ثلاثة مسارات رئيسية لاستقلاب السكريات وتوليد الطاقة:

1) تحلل السكر Glycolysis

2) استحداث السكر Gluconeogenesis

3) حلقة حمض الليمون Citric acid cycle (كريبس)




Thank you
DO NOT TRUST
ATOMS
THEY MAKE UP
EVERYTHING
Hume A. Feldman
Astronomical Society of Kansas City
March 22, 2014

THE END